

Guidelines Uro-oncologie 2023

Inhoud

Prostaatacarcinoom (versie 2023)	5
1. Inleiding	5
2. Diagnostiek.....	5
2.1 Klinisch	5
2.2 Labo.....	5
2.3 Beeldvorming	5
2.3.1 Transrectale echografie	5
2.3.2 NMR van de prostaat.....	5
2.3.3 Nucleaire beeldvorming: botsan en PSMA PET-CT.....	6
3. Anatomopathologische classificatie	7
a) Minimale rapportering bij cilinders	7
b) Minimale rapportering bij lymfadenectomie	8
c) Minimale rapportering bij radicale prostatectomie (conform richtlijnen American College of Pathology).....	8
4. TNM classificatie	9
5. Behandelingsmodaliteiten	12
5.1 Active surveillance - Watchful waiting.....	12
5.1.1 Indicaties	12
5.1.2 Follow-up schema	12
5.1.3 Criteria voor interventie.....	12
5.2 Heelkunde.....	13
5.2.1 Radicale prostatectomie (RP).....	13
5.2.2 Pelviene lymfadenectomie.....	13
5.3 Radiotherapie	13
5.3.1 Externe radiotherapie	13
5.3.1.1 Primaire radiotherapie	13
5.3.1.2 Stereotactische radiotherapie.....	14
5.3.1.3 Adjuvante radiotherapie	14
5.3.1.4 Salvage radiotherapie	15
5.3.1.5 Radiotherapie in gemetastaseerde setting	16
5.3.1.5 Salvage therapie na radiotherapie voor prostaatkanker.....	16
5.3.2 Bekkenbestraling	17
a. Bij c/pN+ ziekte	17
b. Obv SPPORT (ISUP 4-5 EN pT3b-4).....	18
5.3.3 Brachytherapie	18
5.4 Hormonale therapie	19
5.4.1 Medische castratie	19
5.4.2. 1 ^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen	21
5.4.3. 2 ^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen en androgeen-synthese remmer in combinatie met ADT.....	21
5.5 Chemotherapie en verdere systemische therapieën.....	22
5.5.1 docetaxel monotherapie + prednisone	22
5.5.2. Cabazitaxel	23
5.5.3 Olaparib	23

5.5.4. Verdere lijntherapie	23
5.6 Metabole radiotherapie.....	23
5.6.1. Samarium-153 (Quadramet).....	23
5.6.2. Radium-223 (Alpharadin/Xofigo).....	23
5.6.3. Lutetium PSMA	24
5.7 Metastase gerichte therapie bij gerecidiveerde, oligometastatische prostaatkanker ..	24
5.8 Supportieve therapie.....	25
6. Behandelingsstrategieën.....	25
6.1. Definities	25
6.1.1. Castraat-resistentie	25
6.1.2. High volume – high risk disease	25
6.2 nmCRPCa.....	26
6.3. mHSPCa	26
6.4. mCRPCa.....	26
6.5. Deelname aan klinische studies.....	26
7. Follow-up	27
8. Referenties.....	28
9. Bijlagen	29
9.1 Abiraterone mHSPC.....	29
9.2 Abiraterone mCRPC pre docetaxel	31
9.3 Abiraterone mCRPC post docetaxel	32
9.4 Enzalutamide mCRPCa Pre Docetaxel	34
9.5 Enzalutamide mCRPCa post chemotherapie.....	36
9.6 Cabazitaxel	37
9.7 Radium 223	39
9.8 Enzalutamide m0CRPCa.....	41
9.9 Darolutamide	42
9.10 Olaparib	43
9.11 Lutetium PSMA	46
9.12 Apalutamide mHSPCa	47
9.13 Apalutamide m0CRPCa	49
Testiscarcinoom (versie 2023)	51
1. Inleiding	51
2. Diagnostiek.....	51
3. Anatomopathologische classificatie	52
4. Staging.....	54
4. 1. TNM classificatie	54
4.2. Indeling volgens risicogroepen voor testiscarcinoma (stadium IS en hoger)	56
5. Behandeling.....	59
5.1. Seminoom.....	59
Stadium I:	59
Stadium IIA:	60
Stadium IIB:	61
Stadium IIC en III	62
5.2. Niet seminoom	62
Stadium I:	62
Stadium IIA en stadium IIB:	64
Stadium IIC- III:	65
6. Residuele tumor:	65

6.1. Restlaesies na chemotherapie:	65
6.1.1 Seminoom	65
6.1.2 Niet-seminoom	66
6.2. Resectie van restlaesies na chemotherapie	67
7. Follow-up	68
7.1. Seminoma	68
7.2. Non-seminoma	69
8. Bijlagen	71
8.1 Chemotherapie schema	71
8.2 Bijwerkingen van chemotherapie	72
8.3 Bijwerkingen van radiotherapie	73
8.4 Bijwerkingen van chirurgie	73
8.5 Tumormerkers	74
8.6 Heelkundige aanpak van primaire tumor:	75
8.7 Hersenmetastasen	75
8.8 Salvage chemotherapie	75
9. Referenties	76
Niercarcinoom (versie 2023)	78
1. Inleiding	78
2. Diagnostiek	78
3. Anatomopathologische classificatie	80
4. Staging	81
4.1 TNM classificatie:	81
4.2 Prognostische modellen:	83
5. Behandeling	84
5.1. Stadium I	84
5.2. Stadium II, III	85
5.3. Stadium IV	85
5.3.1 Heelkunde:	85
5.3.2 Systemische behandeling voor heldercellig renaal cel carcinoma	86
5.3.2.1 Eerste lijn therapie gemetastaseerde ziekte	86
5.3.2.2 Tweede lijnsterapie gemetastaseerde ziekte	87
5.3.3 Radiotherapie	89
5.3.3.1 Lokale behandeling	89
5.3.3.2 Metastatische setting	89
5.3.4 Embolisatie	90
5.3.5 De systemische behandeling van non-clear-cell renal cell carcinoma	90
6. Follow-up	91
7. Referenties	92
8. Bijlagen	94
8.1. Sunitinib (Sutent)	94
8.2. Pazopanib (Votrient)	95
8.3. Bevacizumab	96
8.4. Ipilumumab + Nivolumab	97
8.5. Nivolumab	100
8.6. Cabozantinib 1 ^e lijn	102
8.7. Axitinib	103
8.8. Everolimus	105
8.9. Cabozantinib 2e lijn	106

8.10. Avelumab	109
8.11. Pembrolizumab.....	111
8.12 Axitinib 1 ^e lijn	113
Blaascarcinoom, ureter- en pelviscarcinoom (versie 2023)	115
1. Inleiding	115
2. Diagnostiek.....	115
2.1. Basisonderzoeken.....	115
2.2 Bij T2 tumoren	116
2.3 Specifiek voor NMIBC	118
3. Anatomopathologische classificatie.....	118
4. Staging: TNM classificatie.....	120
5. Behandeling.....	122
5.1. Behandeling oppervlakkige blaastumoren na transurethrale resectie	122
5.2 Behandeling invasieve blaastumoren	123
5.2.1. Heelkunde.....	123
5.2.2. Systemische therapie	124
1 ^e lijn	127
2e lijn.....	127
5.2.3. Radiotherapie	129
5.2.3.1 Curatief.....	129
5.2.3.2 Palliatief	131
5.2.4 Brachytherapie	131
5.3. Behandeling ureter en pelviscarcinoom (UTUC).....	131
5.3.1. Heelkunde.....	133
5.3.2. Systemische therapie	133
Neo-adjuvant	133
Adjuvant	133
Palliatief	134
5.3.3. Radiotherapie	134
6. Follow-up	134
6.1. Follow-up na TUR voor oppervlakkige blaastumoren.....	134
6.2. Follow-up na radicale cystectomie.....	134
6.3 Follow-up UUTT.....	135
7. Referenties.....	136
8. Bijlagen	136
8.1. Nivolumab.....	136
8.2 Pembrolizumab.....	139
8.3 Atezolizumab	142
8.4 Avelumab	144
8.5 Enfortumab-vedotin	145

Prostaatacarcinoom (versie 2023)

1. Inleiding

De richtlijnen werden samengesteld op basis van enkele standaardteksten, en werden samen besproken met de artsen die op regelmatige basis deelnemen aan het MOC urologische oncologie

De nomogrammen die gehanteerd worden zijn gebaseerd op de nomogrammen van de MSKCC.

2. Diagnostiek

2.1 Klinisch

Anamnese, klinisch onderzoek (met rectaal toucher)

2.2 Labo

Perifeer bloedbeeld, PSA, alkalische fosfatase. Optioneel testosteron (als lage waarde: prognostisch ongunstige factor)

2.3 Beeldvorming

2.3.1 Transrectale echografie

*volume van prostaat bepalen (cfr. AS)

2.3.2 NMR van de prostaat

*Wordt bij voorkeur gepland vooraleer afname van prostaatbipten en in elk geval voor lokale staging

*PI-RADS score/volumetrie van het letsel/lokalisatie voor cognitieve fusie bipten
Pirads 3 16% kans op klinisch significant prostaatca

*Indien post-biopsie: ten vroegste 6 weken na biopsie uit te voeren om kwalitatief onderzoek te verkrijgen

*Active surveillance: PRECISE criteria, MRI opvolging kan.

*Vermoeden recidief: PI-RR criteria, RP = PSMA-PET-CT, RT= mpMRI + PSMA-PET-CT.

*Staging (zie ook 2.3.3 nucleaire beeldvorming)

- low risk: geen bijkomende beeldvorming noodzakelijk
- intermediair risk: botscan + CT abdomen veneus.

- high risk: PSMA-PET-CT of minstens botscan + CT abdomen veneus **(+ THORAX?)**

2.3.3 Nucleaire beeldvorming: botscan en PSMA PET-CT

*Botscan: mogelijk in elke context

*PSMA PET/CT: erkende RIZIV indicatie: Evaluatie lokaal recidief/metastasen bij persisterend/oplopend PSA

1° STAGING (geen erkende RIZIV-indicatie):

- low risk PCA: geen beeldvorming
- intermediate risk PCA: PSA 10-20 ng/ml of GS = 7: botscan
- high risk PCA: PSA > 20 ng/ml of GS > 7: botscan ----> alternatief: PSMA PET/CT (hogere sensitiviteit) toch mogelijkheid, te bespreken op MOC .
- locally advanced: any PCA, any GS: botscan --- > alternatief: PSMA PET/ CT toch mogelijkheid, te bespreken op MOC .

2° PERSISTEREND PSA na Radicale Prostatectomie:

- persisterend PSA > 0,2 ng/ml: PSMA PET/CT indien het resultaat de behandeling zal beïnvloeden (EAU) Cave: sensitiviteit bij PSA van 0,2ng/ml is slechts 33%.

3° BCR na Radicale Prostatectomie:

- bij PSA > 0,2 ng/ml PSMA PET/CT indien het resultaat de behandeling zal beïnvloeden (EAU)
- Opm Timing van de PSMA PET/CT-scan bij biochemisch recidief na radicale prostatectomie

4° BCR na radiotherapie:

- PSMA PET/CT als patient in aanmerking komt voor curatieve salvage therapie (EAU)

5° monitoring metastatisch prostaat CA

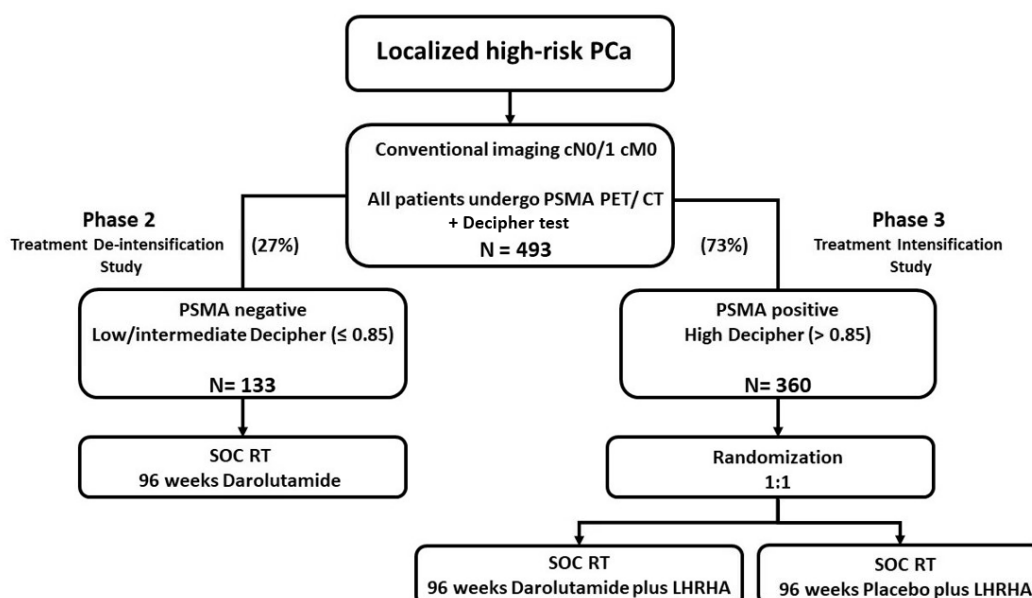
Botscan of PSMA PET/CT? Indien enkel botmetastasen: follow-up preferentieel met botscan. Indien botmetastasen vastgesteld worden op PET/CT, steeds ook botscan (baseline voor volgende evaluaties). Indien PSMA PET/CT: uitvoeren pre- ADT
Opletten flare-up: botscan /PSMA PET herhalen 6-12 weken later.

6° onverklaarde pijnklachten, onafhankelijk van PSA, ..

Botscan

7°: High risk:

MRI + PSMA PET CT ikv Thunder studie (Treatment of High -Risk Prostate Cancer Guided by Novel Diagnostic Radio-and Molecular Tracers (THUNDER) (fase2/3 studie)



3. Anatomopathologische classificatie

De diagnose wordt meestal gesteld op biopsie, slechts uitzonderlijk op TUR (transurethrale resectie). Indien nadien chirurgie wordt uitgevoerd volgt aanvullend verslag van het prostatectomie/lymfadenectomiespecimen.

Prostaatbipten zowel targeted als systematisch. Cognitieve fusie met MRI volstaat.

Prostaatbipten gebeuren bij voorkeur via perineale weg (minder kans op infectieuze verwikkelingen en hogere detectiegraad).

a) Minimale rapportering bij cilinders

- aangetaste zijde (links , rechts of bilateraal)
- aantal aangetaste cilinders / totaal aantal cilinders
- percent aantasting per cilinder (in elk geval % gleason 4)
- Gleason score
- WHO grade group

Addendum:

- The presence of intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) should be recorded. IDC-P is strongly associated with high volume, high-grade invasive PCa and metastatic disease, hence the presence of IDC-P in a biopsy, even if invasive carcinoma cannot be identified, mandates immediate repeat biopsy or definitive therapy (depending on the clinical situation).
- Reporting the presence/absence of cribriform PCa in Grade Group 2 would be most crucial as men in this group with cribriform cancer should be excluded from active surveillance.

Cribriform PCa is strongly associated with an adverse prognostic impact with biochemical recurrence (BCR) and is an independent parameter for BCR after RP. Presence of cribriform PCa is associated with metastasis, cancer specific death and p-stage. Some studies have

chosen to group cribriform PCa with IDC- P, a logical choice as most IDC-P is cribriform and as both lesions bear strong associations with adverse pathology.

b) Minimale rapportering bij lymfadenectomie

- aantal teruggevonden klieren per lokalisatie
- aantal aangetaste klieren/totaal aantal klieren
- kapseldoorbraak (+ aantal klieren)

c) Minimale rapportering bij radicale prostatectomie (conform richtlijnen American College of Pathology)

- lokalisatie van het letsel (links, rechts, bilateraal)
- doormeter van het grootste letsel
- Gleason score (eventueel ook tertiaire component)
- aanwezigheid van kapseldoorbraak en grootte, lokalisatie van deze zone
- invasie van ductus / vesiculae
- sneeranden apex en basis (evenals lengte van de pos snederand)
- aanwezigheid van perineurale / lymfovasculaire invasie
- snijranden inkten en afstand tumor tav ge-inkte snijrand

NB1 Gebruikte immuunhistochemische merkers bij diagnose:

- basale membraan merkers p 63, CK hoog molecuair gewicht (CK 34beta E12), CK 5-6: afwezigheid van basale membraan pleit voor maligniteit.
- P 504S (AMACR): meer aankleuring in PIN (prostatic intra-epitheliale neoplasia) en carcinoom dan in normaal weefsel.
- PSA, PSAP, NKX3.1, CK 7 en CK 20 worden gebruikt om metastase van een prostaatacarcinoom te differentiëren van andere origine (prostaat is meestal PSA+, PSAP+, NKX3.1+, CK 7- en CK 20 -).

NB2 Gleason-score

Voor een biopsie geldt dat

- Als je 2 patronen hebt moet je de meest prevalentie en de hoogste graad samentellen voor de score. Dit geldt niet voor een prostatectomie, waar je de 2 meest voorkomende neemt en percentage van de hoogste graad bijvoegt.
- Als je 2 patronen hebt waarvan slechts een minderheid graad 4 of 5 en de rest lager dan 4 (vb. 98 % graad 3 en 2 % graad 4) moet je die scoren als $3 + 4 = 7$. Dit is niet zo voor een prostatectomie waar je dan $3 + 3$ is 6 zegt met de vermelding dat er 2 % graad 4 is.

NB3 NGS voor opsporen somatische mutaties: in elk geval bepalen BRCA1 en 2 mutaties in volgende gevallen (wordt opgestart tijdens voorstelling op moc) :

- Patiënten met gemetastaseerd (al dan niet castratie resistent) prostaatca
- Patiënten met kenmerken van cribriform en intraductaal prostaatca op biopsie
- patiënten met hooggradig prostaatacarinoma ISUP 4&5

NB4 Germline testing: minstens BRCA 2 en 1 (via dienst genetica : contactpersoon Caroline Dekeyser) door de behandelende uroloog op te starten voor volgende patiënten:

- somatische BRCA 2 of 1 mutatie op tumorweefsel
- hooggradig prostaatca (ISUP 4&5) en 1 ander familielid met diagnose van prostaatca voor de leeftijd van 60 jaar

- bij diagnose van prostaat ca en >1 familielid met diagnose van prostaatca voor de leeftijd van 60 jaar
- bij familiale voorgeschiedenis van multiële carcinomen

WHO 2020: Tumours of the prostate

- Epithelial tumours of the prostate
 - Glandular neoplasms of the prostate
 - Prostatic cystadenoma
 - High grade prostatic intraepithelial neoplasia
 - Intraductal carcinoma of the prostate
 - Prostatic acinar adenocarcinoma
 - Prostatic ductal adenocarcinoma
 - Treatment-related neuroendocrine prostatic carcinoma
 - Squamous neoplasms of the prostate
 - Adenosquamous carcinoma of the prostate
 - Squamous cell carcinoma of the prostate
 - Adenoïd cystic (basal cell) carcinoma of the prostate
- Mesenchymal tumours unique to the prostate
 - Stromal tumours of the prostate
 - Prostatic stromal tumour of uncertain malignant potential
 - Prostatic stromal sarcoma

4. TNM classificatie

https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq#link/_60_toc

Risicogroepen:

Table EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer

	Low risk	Intermediate risk		High risk	Postop
	PSA<10 AND ISUP 1 AND cT1-cT2a	Favourable 1 of the following: cT2b-c, PSA 10-20, ISUP 2	Unfavourable GS 4+3 OR ≥50% biopsy cores pos OR Multiple risk factors	PSA >20 OR ISUP 4/5 OR cT3-4 OR cN+	EAU low risk: PSA DT>1yr AND ISUP<4 EAU high risk: All others
Annotation in file	cTNM, Gleason score (ISUP...), iPSA				PSA at time of RT

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Table International Society of Urological Pathology 2014 grades

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

Ter info:

A more precise stratification of the clinically heterogeneous subset of intermediate-risk group patients could provide a better framework for their management. The adoption of the current ISUP grading system, defining the split-up of GS 7 cancers into ISUP grade 2 (primary Gleason grade 3) and ISUP grade 3 (primary Gleason grade 4) because of their distinct prognostic impact strengthens such a separation of the intermediate-risk group into a low-intermediate (ISUP grade 2) and high intermediate-risk (ISUP grade 3) group.

Emerging clinical data support this distinction between favourable- and unfavourable-risk patient categories within the intermediate-risk group.

Prostate Cancer Staging

7th EDITION



Figure A. T4 tumor invading adjacent structures other than seminal vesicles, such as bladder, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS ⁴					
Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	NO	MO	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	NO	MO	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	NO	MO	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	NO	MO	PSA <20	Gleason 7
	T2b	NO	MO	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	NO	MO	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	NO	MO	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	NO	MO	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	NO	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	MO	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason



Financial support for AJCC
7th Edition Staging Posters
provided by the American Cancer Society



Definitions

Primary Tumor (T)

CLINICAL

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- T1** Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
- T1a** Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
- T1b** Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
- T1c** Tumor identified by needle biopsy (for example, because of elevated PSA)
- T2** Tumor confined within prostate¹
- T2a** Tumor involves one-half of one lobe or less
- T2b** Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
- T2c** Tumor involves both lobes
- T3** Tumor extends through the prostatic capsule²
- T3a** Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
- T3b** Tumor invades seminal vesicle(s)
- T4** Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall (Figure A)

Pathologic (pT)³

- pT2** Organ confined
- pT2a** Unilateral, one-half of one side or less
- pT2b** Unilateral, involving more than one-half of side but not both sides
- pT2c** Bilateral disease
- pT3** Extraprostatic extension
- pT3a** Extraprostatic extension or microscopic invasion of bladder neck⁴
- pT3b** Seminal vesicle invasion
- pT4** Invasion of rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

Regional Lymph Nodes (N)

CLINICAL

- NX** Regional lymph nodes were not assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in regional lymph node(s)

PATHOLOGIC

- pNX** Regional nodes not sampled
- pN0** No positive regional nodes
- pN1** Metastases in regional node(s)

Distant Metastasis (M)⁵

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Nonregional lymph node(s)
- M1b** Bone(s)
- M1c** Other site(s) with or without bone disease

Notes

- ¹ Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.
- ² Invasion into the prostatic apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is classified not as T3 but as T2.
- ³ There is no pathologic T1 classification.
- ⁴ Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor (residual microscopic disease).
- ⁵ When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. pM1c is most advanced.
- ⁶ When either PSA or Gleason is not available, grouping should be determined by T stage and/or either PSA or Gleason as available.

5. Behandelingsmodaliteiten

5.1 Active surveillance - Watchful waiting

Definitions:

Active surveillance = actief opvolgen

Watchful waiting = afwachtende houding

Table 6.1.1: Definitions of active surveillance and watchful waiting

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, mpMRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Low-risk patients	Can apply to patients with all stages

DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging.

5.1.1 Indicaties

Meest gebruikt zijn de Epstein-criteria (moeten allen voldaan zijn):

- low-risk groep (T1-T2a én PSA < 10 ng/ml én Gleason ≤ 3+3 én PSA density < 0,15 ng/ml)
NB. Ook AS voorstellen bij ISUP groep 2 met <10% Gleason 4
- én ≤ 3 cilinders positief
- én < 50% van de cylinder(s) positief
- geen cribriform of intraductaal ca

5.1.2 Follow-up schema

*PSA en rectaal toucher: elke 3 maanden gedurende eerste 2 jaar, daarna elke 6 maand (bij stabiel PSA)

*biopten of minstens MRI: minstens elke 3 jaar gedurende 10 jaar, en verder volgens bevindingen

5.1.3 Criteria voor interventie

- PSA doubling time < 3jaar (zal gebeuren in ongeveer 20% van de zo geselecteerde populatie) -> indicatie tot behandeling enkel op basis van biopsie progressie (ISUP graad of volume).

- Progressie van de Gleason score naar ≥ 7 (4+3) (zal gebeuren in ongeveer 5% van de zo geselecteerde populatie)
- Patiëntkeuze
- Symptomen

5.2 Heelkunde

5.2.1 Radicale prostatectomie (RP)

Indicatie: er kan zeker heelkunde uitgevoerd worden tot en met stadium cT2c. In geselecteerde gevallen, bij minimaal cT3a (NMR) is heelkunde een optie. Bij operabele cT3b tumoren is heelkunde in het kader van een multimodale behandeling een optie.

5.2.2 Pelviene lymfadenectomie

*Dient uitgevoerd te worden bij en voor elke in opzet curatieve behandeling van het prostaatcarcinoom (zij het RP, externe radiotherapie (RT) of brachytherapie (BT)) bij high-risk-patiënten alsook bij intermediate-risk patiënten die > 7% kans hebben op aangetaste lymfeklieren volgens de MSKCC-nomogrammen (ook bij negatieve beeldvorming!).

PS: bij T3 tumoren is de kans op lymfekliermetastasering vrij groot, zodanig dat bij deze patiënten eveneens een lymfadenectomie wordt aangeraden.

*Indien een lymfadenectomie bij deze patiënten om een bepaalde reden niet kan uitgevoerd worden, dient overwogen te worden of een pelviene bestraling noodzakelijk is.

5.3 Radiotherapie

5.3.1 Externe radiotherapie

5.3.1.1 Primaire radiotherapie

- **Indicaties:** T1-T3 c/pN0 cM0
- **Voorschrift :**

➤ 20 fracties (CHHIP protocol) of alternatief: 28 fracties (Pollack schema)

**Rt schema's zijn up to date met kenniscentrum en EAU: in principe 2 schemas RT zowel in primaire setting, adjuvant alsook salvage: standaard 20 maar ifv constraints thv organs at risks: high risk patiënten voorlopig nog 28 fracties. Plan om ook DWI te includeren in MRI fusie RT zodat een GTV ingetekend kan worden met dosisescalatie in 20 fractie schema (20x 3.2 IPL).*

Er kan steeds afgeweken worden van hypofractionatie ovw patiëntgerelateerde zaken.

Relatieve contra-indicatie voor CHHIP protocol:

- High risk patiënten
- PSA > 30 ng/ml
- Baseline International Prostate Symptom Score (IPSS) > 12
- Bilaterale heupprothesen
- Patiënten inflammatoire darmziekte of voorgeschiedenis van darmobstructies/adhesies
- Patiënten met collageen/vasculaire aandoeningen bv sclerodermie
- Voorafgaande radiotherapie in het kleine bekken
- Relatief: Patiënten met gebruik anti-coagulantia
- Patiënten die behandeling van pelviene lymfeklier RT nodig hebben (optioneel: 20x 2.2 thv electieve LK)

Opmerking:

Bij patiënten met voorafgaand TURP is het best om 8-12 weken te wachten voor de start van de radiotherapie.

5.3.1.2 Stereotactische radiotherapie

In progress ! Na testen en acceptatie goudmarkers Gold Anchor cfr prostaatprotocol

Indicatie:

- Low/IM risk prostaatkanker
- Prostaatsvolume <70cc
- *bij start stereotaxie voorstel om te starten met “elderly population” zonder mictieproblematiek (uroflowmetrie op voorhand is must!)

Voorschrift:

- 5x 7.25 Gy om andere dag
- 6x 6 Gy (low volume M1 disease of frail elderly ptn zonder markers)

Contra-indicatie:

- ISUP 4-5 EN cT3b-T4
- Aanwezigheid van heupprothese
- N+ ziekte
- Voorgeschiedenis van RALP, HIFU of cryotherapie van de prostaat
- Voorafgaande bestraling in bekkenregio
- Voorgeschiedenis van proctitis, diverticulitis of inflammatoir darmlijden
- Obstructieve mictieklachten (IPSS >15-20)
- Grote TURP zone waardoor plaatsing goudmarkers moeilijk is
- Postresiduele mictievolume >150ml

Aandachtspunten:

- Start tamsulosine 0.4 mg bij simulatie tot 1 maand na SBRT
- Start dexamethasone 4mg voor elke fractie SBRT
- (pentoxifylline 800mg /dag en vit E 1000mg/dag gedurende 6 maanden om eventuele late toxiciteit te vermijden)

5.3.1.3 Adjuvante radiotherapie

- **Definitie:** “onmiddellijke” post-operatieve radiotherapie
- **Voorschrift:** cfr salvage setting

Recent werd op ESMO 2023 de RADICALS-RT trial voorgesteld die de reeds lang bestaande vraag rond vroegtijdige adjuvante radiotherapie beantwoordt. RADICALS includeerde patiënten met post-op PSA≤0.2ng/ml en ≥1 risico factor (pT3/4, Gleason 7-10, positive margins or pre-op PSA≥10ng/ml) met randomisatie tussen early salvage (bij (PSA≥0.1ng/ml or 3 consecutive rises) of adjuvante RT. De resultaten suggereren dat radiotherapie even effectief is voor mannen kort na chirurgie (adjuvant) of RT opgestart bij recurrent disease (early salvage). De lange termijn bPFS , OS en tijd tot verdere hormoontherapie waren gelijk zowel bij adjuvant als early salvage groep.

Deze bevindingen werden bevestigd in meta-analyse waar de RADICALS RT data gecombineerd werden met twee gelijkaardige studies RAVES (pT3 of + snederand) en GETUG-AFU17 ((pT3 of + snederand). Deze ARTISTIC metaanalysis gaat in toto over 1077 pt gerandomiseerd voor adj RT of early salvage (waarbij 37% uiteindelijk salvage RT kreeg). Er is geen evidentie dat adjuvante RT EFS verbetert in vergelijking met early salvage RT (verschil om en bij 1% en HR 1.09; 95% CI 0.86–1.39; p=0.47). De toxiciteit bij adjuvante radiotherapie is overigens een stuk hoger.

- Indicatie:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • pN0 patienten met hoog risico op herval zoals ISUP group 4-5 en pT3 met of zonder positieve snedevlak: pro/contra te bespreken met patiënt. (conform EAU maar conform RADICALS esmo 2023 voorstel eerder early salvage RT) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Postoperatief PSA niet onder 0,1 ng/ml, bevestigd door een 2^e PSA stijging boven 0.1ng/ml |
| <ul style="list-style-type: none"> • pN+ ziekte : wij stellen adjuvant radiotherapie voor indien goede levensverwachting. Enkel retrospectieve data van grote series die aantonen dat de outcome mogelijk wordt verbeterd. |

Rationale:

- ❖ Evaluating the impact of prostate only versus pelvic radiotherapy for pathological node-positive prostate cancer : first results from the multicenter phase 3 PROPER trial. Fonteyne V. , Van Praet C. et c. Eur Urol Focus sept 2022.
- ❖ Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See Strategy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer: A Meta-Analysis. Shaikh MP, Alite F, Wu MJ, Solanki AA, Harkenrider MM SOAm J Clin Oncol. 2018;41(8):730.
De combinatie van ADT plus bestraling was in deze studie geassocieerd met significant overall survival voordeel in vgl met observatie (HR 0.41, 95% CI 0.27-0.64) of ADT alleen (HR 0.46, 95% CI 0.32-0.66). Zij die behandeld zijn met ADT alleen, bedraagt 10 jaar mortaliteit van 17 tot 71% ifv RF (gleason, stage, margin en n positieve klieren). Zij die ADT plus RT kregen variatie van 12 tot 31%.
- ❖ Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. Tilki D, Chen MH, Wu J, Huland H, Graefen M, Wiegel T, Böhmer D, Mohamad O, Cowan JE, Feng FY, Carroll PR, Trock BJ, Partin AW, D'Amico AV J Clin Oncol. 2021;39(20):2284. Epub 2021 Jun 4
Multi-institutionele analyse van 26 118 mannen met pT2-3 N0 of N1M0 prostaatkanker die achtereenvolgens behandeld zijn met radicale prostatectomie en LKD. Na exclusie groep mannen met persisterend PSA reduceerde adjuvante RT significant mortaliteit in vgl met early salvage RT in mannen met ongunstige pathologische kenmerken zoals pN1 (relative risk [RR] 0.66, 95% CI 0.44-0.99) or without pN1 disease (RR 0.33, 95% CI 0.13-0.85). Andere data suggereren ook dat de meest impact van adjuvante RT bij pN1 ziekte beïnvloed wordt door andere tumorkarakteristieken.
- ❖ In een retrospectieve analyse van **Abdollah et al. JCO** 2014 werden 1107 pN1 ptn geïncludeerd waarbij RT de prostaatkanker sterfte verbeterde in 2 groepen namelijk
1) 2 of minder positieve LK en IM/hgh risk (ie, Gleason score 7 to 10 disease, pT3b/pT4 stage, or positive surgical margins)
2) mannen met 3 tot 4 LK.
Een tweede analyse **Abdollah et al. Eur Urolog** 2013 concludeerde dat adjuvante radiotherapie winst opleverde bij minstens 2 pathologische features: pT3/4, ISUP 4 of 5 en positieve LK.

Timing:

minstens 6 weken na de RP wachten vooraleer met RT te starten (continentie moet goed hersteld zijn).

5.3.1.4 Salvage radiotherapie

Indicatie:

- Biochemisch recidief na eerdere prostatectomie (minstens 8 weken): detecteerbaar en stijgend PSA na eerdere radicale prostatectomie.

- Voorschrift :

*20 fracties (2.75 Gy/fractie (UZ Gent protocol)

*Alternatief: 28 fracties (2.25 Gy/fractie ,Pollack schema)

5.3.1.5 Radiotherapie in gemetastaseerde setting

Parker & coworkers¹ onderzocht in de STAMPEDE trial of patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker naast androgeen deprivatie ook benefit hebben van lokale radiotherapie thv prostaat.

Het was een gerandomiseerde fase III studie waar 2061 patiënten gerandomiseerd werden tussen standaard behandeling met of zonder radiotherapie. Alle patiënten kregen levenslang hormonale therapie. Het overall eindresultaat toonde geen statistisch significante verbetering in overall survival maar in subgroep analyse bij patiënten met low volume gemetastaseerde ziekte was de 3j overleving statistisch significant beter nl 81% vs 73%. De gemiddelde overleving verbeterde met 3 maanden (HR, 0.68; P=.007). Dit komt overeen met een benefit bij 1 op 12 van de patiënten met gemetastaseerd low volume gemetastaseerde prostaat kanker. Bijkomend was er een verbetering van de prostaat-kanker specifieke overleving op 3 jaar (79% vs 86% p=0.65).

High metastatic burden wordt gedefinieerd zoals in de CHARTED studie met name: 4 of meer botmetastasen waarbij 1 of meer niet gelokaliseerd in wervellichaam of bekken, of viscerale metastasen of beiden. Ondanks de beperkte winst is dit resultaat zeker te bespreken met de patiënt. Data van HORRAD en STAMPEDE werden gepooled in STOPCAP meta analyse waarbij er 7% 3 jaarsoverleving winst is bij ptn minder dan 5M.

Indicatie:

Patiënten met ≤4 botmetastasen bij diagnose gemetastaseerd prostaatkanker
Start RT binnen 3-4 weken na laatste toediening Docetaxel.

Intekening:

PTV= prostaat (alleen) + 1cm (behalve naar posterior 8mm)

Dosis:

In principe zijn er 2 mogelijke schema's nl

-36 Gy/6# 6 Gy per week
-55 Gy/20# 2.75 Gy dagelijks over 4 weken

Toxiciteit

63% GI-II, 5% GIII-IV blaastoxiciteit, 54% GI-II, 1% GIV darmtoxiciteit

5.3.1.5 Salvage therapie na radiotherapie voor prostaatkanker

Lokale salvage opties na eerdere radiotherapie thv de prostaat includeren radicale prostatectomie, brachytherapie, cyrotherapie, high-intensity focused ultrasound (HIFU) en stereotactische radiotherapie (SBRT).

In een systematische review van EAU bedraagt de 5-jaar RFS van 50% na cryotherapie tot 60% na brachytherapie of SBRT zonder significante verschillen tussen de verschillende modaliteiten tov radicale prostatectomie.

Ernstige GU toxiciteit was significant lager met salvage RT (20% na RP/HIFU en 5.6%, 9.6% en 9.1% na SBRT, HDR brachytherapie en LDR brachytherapie respectievelijk).

Ernstige GI toxiciteit was significant lager met HDR salvage in vergelijking met RP.

We concluderen dat:

5-jaars relapse-free survival is gelijk voor radicale prostatectomie en andere RT modaliteiten.

Herbestraling met SBRT, HDR en LDR brachytherapie geeft minder GU toxiciteit dan RP.

Herbestraling met HDR brachytherapie geeft minder GI toxiciteit dan RP. Hiervoor werken we samen met collega Prof. Ben Vanneste UZ Gent.

Referentie

A systematic review and meta-analysis of Local Salvage Therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). Valle L., Lehrer E., et al. European Urology 2020

5.3.2 Bekkenbestraling

Indicaties:

5.3.2.1 Primaire setting:

De prospectieve studies RTOG9413 en GETUG-01 studies toonden geen voordeel van preventieve bekkenstraling. In 2020 werd in de POP-RT trial de rol van electieve klierbestraling naar voor geschoven bij patiënten met meer dan 20 % risico invasie met een verbetering van DMFS en bPFS. Alle patiënten kreeg wel 24 maanden androgeen deprivatie.

In publicatie van De Meerleer et al. (Lancet Oncology 2021: 22 E348-57) suggereert dat patiënten met meer dan **35% risico op LK invasie (Roach formule) toch een bekkenbestraling** moeten krijgen. Belangrijk hierbij is het bestralingsveld als bovengrens de bifurcatie van de abdominale aorta omvat. **De bovengrens bevat art iliac communis (L4-L5) met als ondergrens onderaan 3^e sacrale wervel.**

De biologische dosis voor de prostaat en zaadblaasjes minstens 78 Gy -voor de klieren moet 50 Gy overwogen worden cfr schema die wij hanteren 28 fracties van 2.5 Gy (SIB 28 fracties van 1.8 Gy pelvien) of 20 fracties (2.2 Gy per fractie ENI).

Besluit:

- Conform POP RT trial Roach $\geq 20\%$: inclusie lymfeklieren pelvien (verbetering BFFS & DFS-geen OS winst).

- ISUP 4-5 en cT3-4

- N+

5.3.2.2 Salvage setting

a. Bij c/pN+ ziekte

cfr adjuvante radiotherapie.

Aanwezigheid van positieve lymfeklieren zijn niet universeel geassocieerd met snelle progressie tot prostaat gerelateerde sterfte. Combi RT+ HT zijn geassocieerd met verlengde relapse-free en long-term survival.

Risk Stratification of pN+ Prostate Cancer after Radical Prostatectomy from a Large Single Institutional Series with Long-Term Followup. AU Moschini M, Sharma V, Zattoni F, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Thompson RH, Tollefson MK, Kwon ED, Karnes RJ. *SO J Urol.* 2016 Jun;195(6):1773-8. Epub 2015 Dec 23.

b. Obv SPPORT (ISUP 4-5 EN pT3b-4)

De inclusie van pelviene klieren bij radiotherapie is controversieel. De beschikbare data zijn: 2 studies bij primaire RT van de prostaat (RTOG 9413 en GETUG-01) tonen geen OS winst bij ENI. Een **fase III SPPORT RTOG 0534 trial door Pollack et al.** die de winst onderzocht van prostaatlogie bestraling + ENI + kortdurende ADT versus prostaatlogie bestraling alleen met of zonder ADT bij patiënten met PSA only recurrence na RALP. *Radiotherapie op prostaatbed is standard maar houdt PSA langer dan 5 jaar lag in slechts 60-70% van de patiënten. De SPPORT trial includeerde 1792 mannen in USA en Israel van 2008 tem 2015. Het gaat om patiënten met persisterend detecteerbaar of stijgend PSA level suggestief voor tumorrest in prostaatbed, LK of elders. De randomisatie verliep in 3 groepen: prostaatbed alleen, PB + kortdurende antiandrogenen en PBRT met pelviene LK en androgeendeprivatie (4 tot 6 maanden). Er was geen belangrijk verschil in nevenwerkingen tussen beide groepen behalve wat additionele effecten op beenmerg GII. In een ongeplande bijkomende analyse werd gezien dat er geen benefit is bij patiënten met erg laag PSA. Het is de vraag of een PSA threshold of andere factoren gebruikt kunnen worden om een patiënten groep te identificeren voor wie PLNRT nuttig is.*

Afstandsmetastasen zijn significant lager na PLNRT +PBRT en ADT tov andere twee groepen. DE 5 jaar FFP rates zijn 71% voor PBRT alleen, 82% voor PBRT+ADT en 89% voor PLNRT+PBRT+ADT.

Er was een verschil in distant metastasen met een relatief korte FU. Een andere belangrijke bevinding van SPPORTtrial is dat kortdurend hormonale therapie een belangrijke component is bij de management van patiënten met recurrence prostaatkanker na RALP.

In de finale analyse met 8.2 jaar FU werd aangetoond dat in vergelijking met PBRT alleen, PLNRT en ADT geassocieerd is met betere 5 jaars FFP (87 versus 71 percent, HR 0.50, 95% CI 0.39-0.64), een lagere risico op DM (4.5 versus 8.5 percent, HR 0.52, 95% CI 0.34-0.81) en minder prostaat gerelateerde sterfte (0.7 versus 2.9 percent, HR 0.51, 95% CI 0.27-0.94). In vgl met arm met ADT was er enkel een trend en niet statistisch significant verschil voor 5 jaars FFP (87.4 versus 81.3 percent, HR 0.82, 95% CI 0.63-1.07), risico DM (4.5 versus 6.1 percent, HR 0.71, 95% CI 0.45-1.12) of prostaatterelateerde sterfte (0.7 versus 0.9 percent, HR 0.70, 95% CI 0.37-1.32).

De acute GII toxiciteit en hoger was frequenter bij ENI in vgl met PBRT en ADT 44 versus 36 percent), gastrointestinaal vnl diarree 7 versus 4%. Beenmerg toxiciteit GII en meer 5 versus 2% vnl tgv RT geassocieerde lymfopenie. Verdere geen significant toxiciteitsverschil. Te overwegen/bespreken per individuele casus (leeftijd speelt hier ook een rol).

Besluit:

Inclusie ENI resulteert in betere FFP bij salvage radiotherapie in vgl met PBRT alone of PBRT alone +ADT.

Referentie

Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial

Vedang Murthy, MD¹; Priyamvada Maitre, MD¹; Sadhana Kannan, MSc²; Gitanjali Panigrahi, MSc¹; Rahul Krishnatry, MD¹; Ganesh Bakshi, MCh³

5.3.3 Brachytherapie

Indicaties:

- a. *Low risk group* (cfr. risico-groepen supra)
 - i. < cT2
 - ii. PSA < 10 ng/ml
 - iii. Volume < 50 ml
 - iv. Gleason score < 7
 - v. Flow > 10 ml/seconde
 - vi. IPSS < 15

- b. *Intermediate risk group* (cfr. risico-groepen supra):
 - i. Als aan ≥ 2 criteria voldaan is:
 - 1. gleason = 7 én
 - 2. PSA < 20 ng/ml én
 - 3. $\leq$ cT2b

Voorlopig wordt deze behandeling niet uitgevoerd in ons ziekenhuis.

5.4 Hormonale therapie

5.4.1 Medische castratie

Indicaties:

5.4.1.1. Neoadjuvant en concomitant met primaire radiotherapie

Neo-adjuvante ADT gedurende 3 maanden kan overwogen worden voor prostaten met een volume van meer dan 40 cc, ernstige obstructieve mictieklachten of lokaal geavanceerde tumoren (Cave: herevaluatie 3D MRI voor start radiotherapie is noodzakelijk). Er is beperkte retrospectieve evidentie dat het bereiken van PSA-nadir voor RT belangrijk is. Daarnaast is er een mogelijk effect van downsizing en maximaal radiosensitiserend effect.

1.a. Low risk (PSA <10 en ISUP 2 en cT1c-2a)

Geen ADT (3+4 en comorbiditeit: geen ADT eveneens te overwegen).

1.b. Intermediair risk prostaatacarinoma en cT2a

Verscheidene studies laten een betere outcome (OS, BDFS) zien maar de dosis radiotherapie in deze studies was gemiddeld 66-70 Gy. ER zijn lonender RCTs om na te gaan of bij high dose RT kortdurende HT ook zinvol is (RTOG 0815, NCT 00936390, NCT 00021450, GETUG 14, NCT 00104741, EORTC 22991).

Tot nader resultaat is het advies om 6 maanden HT te geven mede gezien eerste resultaten alvast verbetering van event-free survival (GETUG 14), biochemical en clinical DFS (EORTC Trial 22991) aantonen. Vanzelfsprekend kan bij oudere patiënten met comorbiditeit of afwezigheid van duidelijk iconografische prostaatalesie op de MOC beslist worden om af te zien van concomitante hormonale therapie gezien de te verwachten nevenwerkingen. cT2a behoort strikt genomen tot de low risk groep, doch gezien deze patiënten ook voor de CHHiP trial hormonale therapie kregen, komen zij in aanmerking voor 6 maand hormonale therapie.

De RTOG 0815 studie is een studie waar patiënten met IM risk prostaatacarinoma gerandomiseerd werden tussen dosis escalatie RT met of zonder ADT. Mediane follow-up bedroeg 6.2 jaar waarbij geen OS benefit werd aangetoond maar wel verbetering M en protstaaterelateerde mortaliteit alsook PSA falen.

1.c. High risk/N+ prostaatacarinoma

Er is level I evidentie om RT te combineren met langdurige HT (EORTC 22863, EORTC 22961, RTOG 92-02) met statistisch significant impact op lokale controle alsook 5-en 10 j OS.

- 6 mnd versus 36 mnd: slechtere OS (EORTC 22961)
- 18 mnd versus 36 mnd: PCS IV trial ASCO 2017: T3/4, PSA >20 ng/ml, Gleason >7 (incl pelvic RT).

Mediane FU 6jaar: geen verschil 5Y OS

Nadeel: niet opgezet als non-inferiority trial dus mogelijks underpowered

Besluit: 24 maanden (ifv tolerantie, leeftijd, comorbiditeit kan aan 18 maanden gestopt worden) + ARTA bij very high risk (doch nog niet terugbetaald op heden).

5.4.1.2. Adjuvant/salvage met radiotherapie

We stellen voor om elke patiënte in de salvage setting te behandelen met 6 maanden hormonale therapie (LHRH analogen of bicalutamide 150mg).

Ifv tumorkarakteristieken kan in onderling overleg met de patiënt hiervan afgeweken worden. Voorlopig is er geen evidentie om aan te nemen dat 6 maanden hormonale therapie slechter is dan 2 jaar. In de SPPORT-studie werd ook geopteerd voor 6 maanden hormonale therapie.

De 2 gerandomiseerde studies: RTOG 9601 als GETUG 16 tonen aan dat additive ADT bij salvage radiotherapie bFS, MFS en prostaatkanker gerelateerde mortaliteit verbetert (RTOG ook OS).

We baseren ons op onderstaande evidentie van 3 gerandomiseerde trials:

- De **RTOG 9601** trial is fase III gerandomiseerde studie waarbij bicalutamide monotherapie 150mg PO (24 maanden) vergeleken werd met placebo bij patiënten die salvage EBRT kregen. Overall survival rates op 12 jaar zijn 76.3% met en 71.3 % zonder bicalutamide ($p=0.04$). Subgroup analyse toonde wel een benefit beperkt tot groep met PSA >1.5 ng/ml. JAMA 20221 Dr. Feng etc vond dat de winst voor hormonale therapie kleiner was in de low Decipher risico groep.
And there was a survival benefit, but that cohort of patients in the Shipley study, 44% of those men had persistent PSAs after surgery. So a very high-risk cohort, and the medium PSA on the study was 0.6.
- De **GETUG/AFU-16** studie is een multicenter Franse fase III gerandomiseerde studie waarbij gerandomiseerd werd tussen RT (66Gy) +/- goserelin 6 maanden. Er was een significante betere bPFS op 5 jaar (80% versus 62%).
- **RTOG 0534 of SPPORT studie** vond 5 jaar freedom from progression rate van 71% voor RT alone, 81% RT prostaatbed plus ADT en 87% voor RT prostaatbed + ADT+ eLK.
- Inmiddels toonde **RADICALS-HD** ook een verbetering aan voor MFS (6% absolute verbetering in MFS)met 2 jaar ADT.

Conclusie 2 jaar ADT werkt maar we weten nog niet bij wie (hoogst waarschijnlijk PSA link cfr tweede analyse RTOG 9601 cfr [Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer \(nih.gov\)](#)). Subanalyse GETUG-16 en RTOG 9601 geen OS benefit indien vroegtijdig salvage RT bij PSA waarden <1.5/2 ng/ml. De data van de gerandomiseerde studies tonen aan dat een overlevingswinst duidelijk aanwezig is voor mannen met een hoge PSA na chirurgie vnl PSA >0.7. In veel studies waar salvage RT wordt toegepast bij lagere PSA gaat het meestal om een progressie-vrije overleving. We gaan er van uit dat dit ook een winst in metastase vrije overleving is dus gebruiken 6 maanden als standard of care (extrapolatie).

Mogelijks hebben patiënten met een gunstige genomische risico classifieer en een lage PSA geen benefit van ADT. Toekomstige studies zullen deze risico stratificatie zeker includeren. We wachten echter nog op complete toxiciteit outcome. Er waren data over toegenomen mortaliteit bij HT (bicalutamide 150mg gedurende 2 jaar cfr Spratt et al. ASTRO 2019) .

Wij belissen om de APCCC (advanced prostate cancer consensus conference) te volgen.

Besluit:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Langdurige HT opgestart tijdens salvage radiotherapie voor PSA >1.5 ng/ml en/of c/pN1 (24-36 maanden) cfr SWOG S9921 trial • Advies om tot meer data bekend zijn 6 maanden LHRH te associëren (LHRH analogen of bicalutamide 150mg zodra 1 ongunstige factor conform APCCC* |
|---|

**ADT eventueel weg te laten bij PSA <0.1 en Gleason 6/3+4 en negatieve snederand. Cave we hebben nog geen toegang tot "genomic classifier"*

ADVANCED PROSTATE CANCER CONSENSUS CONFERENCE	RTOG 9601	GETUG-AFU 16	SPORT (RTOG 0534)
Accrual period, N	1998-2003, N=760 Pts	2006-2010, N=743 Pts	2006-2010, N=1716 Pts
Eligibility criteria	pT2R1 or pT3 N0	pT2-4a N0	pT2-T3 N0/x, +/- R1, GS <=9
Pre-salvage RT PSA	-PSA: 0.5–4.0 ng/mL (later included ≥ 0.2) -Allowed detectable PSA (44%) -Median 0.6 (Late SRT)	-PSA: 0.2–2.0ng/mL -Undetectable PSA -Median 0.3 (early SRT)	-0.1–2.0ng/ml -Undetectable PSA -Median 0.35 (early SRT)
Treatment Arms	Salvage RT +/- 24 mo Antiandrogen (bicalutamide 150mg)	Salvage RT +/- 6 mo GnRH Agonist (goserelin acetate)	Salvage bed (PB)RT +/- 4-6 mo STAD (LHRH agonist + AA) +/- PLNRT (3 arms)
Stratified	-PSA (1.5 cutpoint), Nadir after surgery (0.5 ng/mL)	Site, RT modality, GETUG group criteria and clinical trial data risk group	SVI, GS (<=7 vs 8-9), PSA (cutpoint at 1.0), pT2R0 vs others
Median F/U	13yr	9.3 yr	8.2 yr
Primary Outcome	10yr OS: 82% (RT+ ADT) 78% (HR 0.77)	10yr PFS: 74% (RT+ADT) vs 61% (HR 0.54)	5yr FFP: 81-87% (RT + STAD +/- PLNRT) vs 71%
Secondary Outcome	No benefit w/ PSA<=0.6	No OS benefit, ? MFS benefit	No OS or MFS benefit

Toekomstige studies zullen de rol van intensificatie van systemische therapie verder investigeren (oa NRG GU0002 met docetaxel, RTOG 3506 STEEL 24 maanden LHRH analogen +/- enza, NRG GU-006 met apalutamide, FORMULA-509 trial met abiraterone etc).

5.4.1.3. Gemetastaseerde ziekte

ADT (LHRHa, orchidectomie of LHRHA)

- Ook bij asymptomatische patiënten (bij dreigende spinaal kanaal compressie voorkeur voor bilaterale orchidectomie of LHRH antagonist)
- Eventueel bij M0 patiënten met PSA doubling time < 1 jaar: relatieve parameter
-> do not offer androgen deprivation therapy to M0 patients with a PSA-DT>12m

5.4.2. 1^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen

Indicatie: Enkel voor voorkomen van flare-up bij opstart LHRH-analogen

5.4.3. 2^e generatie (niet-steroidale) anti-androgenen en androgeen-synthese remmer in combinatie met ADT

- Indicaties (upfront, pre- en post docetaxel): volgens terugbetaling
- Beschikbare molecules:
 - Abiraterone:**
Dosis: 1000 mg/dag PO
+ prednisone: 5-10 mg/dag PO
Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria
 - Enzalutamide:**

Dosis: 160 mg/dag PO

Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria

- **Apalutamide:**
Dosis: 240 mg/dag
Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria
- **Darolutamide**
Dosis: 1200 mg/dag
Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria

PS: Het opstarten van abiraterone, enzalutamide, apalutamide en darolutamide wordt steeds tijdens het MOC besproken

5.5 Chemotherapie en verdere systemische therapieën

5.5.1 docetaxel monotherapie + prednisone

a) Indicaties:

- Overwegen docetaxel upfront + ADT indien nieuwe diagnose van gemetastaseerd prostaatcarcino^m mét “high-volume disease”
- High-volume disease = ≥ 4 botmetastasen (waarvan ≥ 1 buiten de pelvis of wervelzuil) of viscerale ziekte
- Bij castratie resistent prostaatcarcino^m
 - a. symptomatische patiënt
 - b. asymptomatische patiënt: extensive disease
 - c. als PSA doubling time < 3 maanden

b) Dosis:

- 75 mg/m² IV om de 3 weken
- Alternatief: 36 mg/m² IV wekelijks
 - bij verzwakte patiënt
 - hoge leeftijd

c) Praktisch :

- *Docetaxel upfront bij mCSPCa:*

Na de chemotherapie krijgt patiënt beeldvorming en consultatie bij de behandelend medisch oncoloog en een afspraak na 3 maanden bij de behandelend uroloog. Eerst wordt een PSA geprikt.

- *Docetaxel bij mCRPCa:*

Na de chemotherapie: beeldvorming en consultatie bij de behandelend medisch oncoloog.

Tijdens deze consultatie plant de medisch oncoloog een nieuwe afspraak bij huisarts (voor bepalen PSA na 2, 3 en 4 maanden) en bij de uroloog na 4 maanden mét PSA en beeldvorming

5.5.2. Cabazitaxel

- [Cabazitaxel](#) (Jevtana)
- Dosis: 25 mg/m² IV/ 3 weken
- + prednisone: 2 X 5 mg/dag PO
- Vooral als
 - snelle progressie
 - uitgebreide viscerale metastasen
 - docetaxel refractair
 - als gevoeligheid aan androgeen-deprivatie minder dan 16 maanden
- Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria
- Voor oudere patiënten kan ook een lagere dosis (16mg/m²) om de 2 weken worden overwogen (cfr. CABASTY trial)

PS: tijdens de chemotherapie wordt het LHRH analoog/antagonist niet gestopt!

5.5.3 Olaparib

- [Olaparib](#) bij germline of somatische BRCA 1 of 2 mutatie
- Reeds behandeld met ARTA
- Progressieve ziekte (RECIST-criteria of significante PSA stijging)
- Komt niet in aanmerking voor docetaxel of cabazitaxel:
 - vertoonde progressie tijdens of binnen 5 maand na een vorige docetaxel behandeling (minstens 3 cycli);
 - vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens een vorige behandeling met docetaxel;
 - aantoonbare contra-indicatie voor een behandeling met docetaxel/cabazitaxel;

5.5.4. Verdere lijntherapie

1. Gezien povere responsen van chemotherapie in deze setting dient deelname aan een clinical trial zeker overwogen te worden: hiervoor dient contact opgenomen te worden met het Oncologisch Studiecentrum
2. Bij goede responsen op 1^e lijntherapie met docetaxel en indien lang therapie-vrij interval kan her-toediening met docetaxel overwogen worden.

5.6 Metabole radiotherapie

5.6.1. Samarium-153 (Quadramet)

- Enkel als geen therapie met Xofigo mogelijk is

5.6.2. Radium-223 (Alpharadin/[Xofigo](#))

- Indicaties volgens terugbetalingscriteria
- Indicaties worden steeds tijdens het MOC besproken
- Terugbetaling (volgens criteria):
mCRPC
en sytmatistische botmetastasen
en geen bekende viscerale metastasen

en progressie na ten minste 2 voorafgaande systemische therapielijnen (andere dan LHRH-analogen) of niet in aanmerking komt voor een beschikbare systemische behandeling voor mCRPC

5.6.3. Lutetium PSMA

- Indicaties volgens terugbetalingscriteria en na overleg op MOC (verwijzing dienst nucleaire UZ Gent): post chemotherapie, met een of meer metastatische letsels met sterke expressie op PSMA PET CT
- Terugbetaling:
 - Prostaat Ca
 - met verhoogde uptake op PSMA PET/CT (> gemiddelde lever uptake) en niet ouder dan 2 maand.
 - progressieve ziekte
 - hoge tumorload en contra-indicatie voor afwachtend beleid.
 - na minstens 1 lijn chemotherapie en minstens 1 lijn hormonale therapie
 - patiënt weigert chemotherapie of hormonale therapie
 - patiënt komt niet in aanmerking voor chemotherapie
- EAU: pre-treated mCRPC patients with 1 of more metastatic lesions, highly expressing PSMA (uptake > than in the liver)

5.7 Metastase gerichte therapie bij gerecidiveerde, oligometastatische prostaatkanker

Een op metastasen gerichte behandeling (MDT) wordt alsmaar vaker voorgeschreven bij recidief oligoM prostaatkanker, maar de indicaties zijn nog niet gestandaardiseerd.

Meerdere studies ondersteunen echter het gebruik van MDT bij oligometastatische prostaatkanker (meestal retrospectieve studies). Bij voorkeur wordt MDT dus gebruikt ikv klinische studies.

De 3 prospectieve, gerandomiseerde studies tot nu toe zijn de :

- STOMP
- ORIOLE
- POPSTAR

Er zijn tevens nog andere studies opgestart zoals de PEACE V-of STORM, POSTCARD studie (SBRT met of zonder durvalumab), NCT03902951, OLIGOPELVIS2-studie, de DART studie (waar wij sinds 2021 aan deelnemen).

Het doel van MTD is vooral de noodzaak van een systemische behandeling uitstellen. Meer dan 90% van de klinische recidieven reageert op androgeendeprivatie maar over het algemeen wordt de tumor na 2-3jaar resistent. Het doel van MTD is dus de tijd tot castratieresistente verlenging en op die manier mogelijk de overleving beïnvloeden.

In 2020 is er een arm van STAMPEDE georganiseerd waarbij gerandomiseerd wordt tussen standard of care +/- radiotherapie op de prostaat en de metastasen (tot 5 metastase).

De BED dosis moet wellicht >100 Gy bedragen

Een ander belangrijk aspect is de inkrimping van de totale tumorbelasting.

Bij MDT en radiotherapie wordt vaak 6 maanden hormonale therapie geassocieerd. De rationale zit hierin een mogelijk synergistische werking van RT en androgeendeprivatie via ds breuken in het DNA met apoptose tot gevolg. Mogelijk levert de combinatie ook immunomodulerende effecten op.

Voorafgaand gebeurt PSMA PET-CT -zelfs indien PSA laag is (<0.5 ng/ml). Detectie percentage bedraagt +/- 58% bij een PSA van 0.2 tot < 0.5 ng/ml.

5.8 Supportieve therapie

- Botprotectieve therapie :
 - o Denosumab bij mCRPC met botmeta's tenzij bij contraindicaties ter preventie van SRE
 - o Ca en vit D supplementen
 - o Denosumab overwegen na botdensitometrie cfr terugbetalingsvoorwaarden
 - o Lichaamsbeweging en aanpassing levensstijl ter vermindering van metabool syndroom

NB. Botdensitometrie: altijd bij opstart ADT (EAU) en opvolging na 1-2jaar (individueel te bepalen).

- Begeleiding door onco verpleegkundige en psychologe

6. Behandelingsstrategieën

6.1. Definities

6.1.1. Castraat-resistentie

Castrate serum testosterone < 50 ng/dL or 1.7 nmol/L plus either;

a. Biochemical progression: Three consecutive rises in PSA one week apart resulting in two 50% increases over the nadir, and a PSA > 2 ng/mL or,

b. Radiological progression: The appearance of new lesions: either two or more new bone lesions on bone scan or a soft tissue lesion using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [822]. Symptomatic progression alone must be questioned and subject to further investigation. It is not sufficient to diagnose CRP

6.1.2. High volume – high risk disease

Definition of high- and low volume and risk in CHAARTED and LATITUDE	High	Low
CHAARTED (volume)	≥ 4 Bone metastasis including ≥ 1 outside vertebral column or spine OR Visceral metastasis	Not high
LATITUDE (risk)	≥ 2 high risk features of ≥ 3 Bone metastasis Visceral metastasis $\geq$ ISUP grade 4	Not high

6.2 nmCRPCa

- Definitie:
 - Geen meta's op botscan en CT abdomen
 - 3 opeenvolgende PSA stijgingen (met minstens 1 week tussen) waarbij 2 > 50 % stijging tav nadir en PSA > 2 ng/ml
 - testosterone <50
- Rol van PSMA scan: als lokale therapie of therapie voor oligo-metastasen wordt overwogen.
- MO:
 - 3 molecules beschikbaar: apalutamide (Spartan trial), enzalutamide (Prosper trial), darolutamide (Aramis trial)

6.3. mHSPCa

- ADT verdient de voorkeur
- Voorkeur voor bilaterale orchiectomie of LHRH antagonisten bij medullaire compressie
- Upfront + Docetaxel : vooral bij high volume en newly diagnosed (CHAARTED)
- Upfront + [Abiraterone](#): vooral bij high risk en newly diagnosed (LATITUDE)
- Upfront + [Apalutamide](#): voor alle groepen
- Keuze tussen deze molecules te bespreken tijdens het MOC

*PS. Darolutamide in medical need beschikbaar voor behandeling van gemetastaseerde hormoonsensitieve prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met ADT en docetaxel.
EAU advies: gezien ARTA upfront zo'n goeie resultaten toont (zowel bij high als low volume disease), lijkt enkel combinatie van ADT+docetaxel niet meer de juiste keuze in de meerderheid van de patiënten en moeten patiënten dus optie krijgen om vroegtijdig ARTA te starten. Meeste evidentie voor de triplet therapie lijkt in de groep van patiënten met 'synchronous disease' en 'high volume' te zitten. Dus voor patiënten die fit genoeg zijn, moet deze optie voorgesteld worden (PEACE-1 trial en ARASENS trial).*

6.4. mCRPca

- Chemotherapie of hormonale therapie ([Abiraterone](#) en [Enzalutamide](#))
- Wordt besproken tijdens het MOC

6.5. Deelname aan klinische studies

- De beschikbare klinische studies zijn te raadplegen op de website.
(<https://www.azstlucas.be/studies#oncologisch-studiecentrum>)

8. Referenties

- Senior Adult Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf - accessed 8-7-2008.
- Zelevsky MJ, Valicenti RK, Hunt M, Perez CA. Low-Risk Prostate Cancer. In: Halperin R, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 1439-1482.
- Chung HT, Speight JL, Roach M. Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. In: Halperin R, Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1483-1502.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005; 23(32):8165-8169.
- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 2000; 18(23):3904-3911.
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al. Long-term results of the M D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70(1):67-74.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol 2006; 24(13):1990-1996.
- Abramowitz MC, Pollack A. Postprostatectomy radiation therapy for prostate cancer. Semin Radiat Oncol 2008; 18(1):15-22.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424.
- Sweeney JC, Yu-Hui Chen, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med Volume 373(8):737-746 August 20, 2015
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 Oct 7;351(15):1502-12
- Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008 Jan 10;26(2):242-5.
- Basch EM, Somerfield MR, Beer TM et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5313-8. Epub 2007 Oct 9
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376:1147.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364:1995.
- Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. N Engl J Med. 2012;367(13):1187
- Tannock IF; Osoba D; Stockler MR et al.. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996 Jun;14(6):1756 - 64
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul;369(3):213-23.

- The Efficacy and Safety of Conventional and Hypofractionated High-Dose Radiation Therapy for Prostate Cancer in an **Elderly** Population: A Subgroup Analysis of the **CHHiP** Trial. Wilson JM, Dearnaley DP, Syndikus I, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Choudhury A, Graham J, Ferguson C, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Rimmer Y, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Cruickshank C, Griffin C, Hall E; **CHHiP** Investigators. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Apr 1;100(5):1179-1189.
- Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 **CHHiP** trial. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E; **CHHiP** Investigators. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1047-1060.
- LBA49_PR 'Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): first results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]' will be presented by Chris Parker during the Proffered Paper session on Friday, 27 September, 14:00 to 15:30 (CEST) in Sevilla Auditorium (Hall 2). Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019
- LBA48_PR 'Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis' will be presented by Claire L. Vale during the Proffered Paper session on Friday, 27 September, 14:00 to 15:30 (CEST) in Sevilla Auditorium (Hall 2). Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019
- Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-2366.
- Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. Abdollah F, Karnes et al. J Clin Oncol. 2014 Dec 10; 32: 3939-47.
- Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. Shipley WU et al. N Eng J Med 2017; 376: 417-28.
- Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU-16): a randomized, multicentre, open-label phase 3. Lancet Oncol 2016; 17: 747-56.
- A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. Spratt et al. Eur Urol 2018; 73: 156-65.
- Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer : a systematic review. Eur Urol 2019; 75: 967-87.
- Androgen deprivation therapy and salvage radiotherapy : are we missing something? Carmen Gonzalez-San Segundo, et al. European Urology 76 (2019) 258-264.
- Two years of anti-androgen treatment increases other-cause mortality in men receiving early salvage radiotherapy: a secondary analysis of the NRG Oncology/RTOG 9601 Randomized phase III trial . Spratt et al. ASTRO 2019.

9. Bijlagen

9.1 Abiraterone mHSPC

Paragraaf 9460000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednisone of prednisolone en androgeendeprivatietherapie in het raam van de behandeling van

volwassen mannen met hormoongevoelige prostaatkanker die nieuw gediagnosticeerd zijn met metastases.

De patiënt beantwoordt hierbij aan de volgende criteria:

- heeft poly-metastatische ziekte met meerdere lesies aangetoond met behulp van beeldvorming en/of een viscerale metastase en/of een Gleason score van 8 of hoger;

- hij komt niet in aanmerking voor een docetaxel behandeling omwille van aantoonbare redenen

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn/haar dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt, met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid en de mogelijke kostenbesparing van een behandeling met docetaxel;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 - een PSA-gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na ten minste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 - progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om minstens elke 12 weken een PSA bepaling te laten uitvoeren;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om hogervermelde tekens van progressie te verifiëren;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.

- e) Voor rechthebbenden die vóór de inwerkingtreding van de terugbetaling reeds met Zytiga behandeld werden in het kader van het medisch noodprogramma en die vóór de aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld in punt a) voldeden, kan de terugbetaling van deze behandeling worden toegekend voor zover geen ziekteprogressie zoals beschreven in punt d), werd vastgesteld.
- f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- g) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, docetaxel en/of abiraterone acetaat is nooit toegestaan.

9.2 Abiraterone mCRPC pre docetaxel

Paragraaf 6800000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednisone of prednisolone in het raam van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of $< 1,7$ nmol/L;

hij werd nog niet behandeld met abiraterone acetaat in het kader van een behandeling van hormoonongevoelige prostaatkanker bij volwassen mannen die nieuw gediagnosticeerd zijn met metastasen;

pijnscore van 0 tot 3 voor 'ergste pijn in laatste 24 uur' volgens de Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF);

heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

- drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50 % ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
- progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan),
- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;

komt niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel: de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maand (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008 June ; 179(6): 2181–2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel;

wordt en blijft eveneens met medische castratie (enkel indien geen heekkundige castratie was uitgevoerd) behandeld.

- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.
- d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart: dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn/haar dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt, met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid van het opstarten van docetaxel;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
1. een PSA-gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na ten minste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 2. progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 3. progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 4. verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen en minstens om de 6 maanden, een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om hogervermelde tekens van progressie te verifiëren;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.
- e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone acetaat is nooit toegestaan.

9.3 Abiraterone mCRPC post docetaxel

Paragraaf 6300000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednison of prednisolone in het raam van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron $< 50 \text{ ng/dL}$ of $< 1.7 \text{ nmol/L}$;
- hij werd nog niet behandeld met abiraterone acetaat in eerste lijn in het kader van een behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie de behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is;
- hij heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis $>$ of $= 225 \text{ mg/m}^2$), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
- hij komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:
 - vertoonde progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),
 - vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening,
 - vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerste lijnsbehandeling met docetaxel;
- hij heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:
 - drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van $> 2 \text{ ng/ml}$ die tegelijkertijd een stijging met 50 % ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
 - progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan),
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van $< 2 \text{ cm}$ komen niet in aanmerking),
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 1000 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;

- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 1. een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 2. Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 3. Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 4. Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;
- er zich toe te verbinden om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren,
- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.
- e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- f) De gelijktijdige vergoeding van XTANDI, JEVTANA, XOFIGO en/of ZYTIGA is nooit toegestaan.

9.4 Enzalutamide mCRPca Pre Docetaxel

Paragraaf 7720000

a) De specialiteit XTANDI wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;
- pijnscore van 0 tot 3 voor 'ergste pijn in laatste 24 uur' volgens de Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF);
- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:
 - drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt;
 - progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan);

- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;
- komt niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel : de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maanden (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008June ; 179(6): 2181–2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel;
- wordt en blijft, indien geen heelkundige castratie was uitgevoerd, met medische castratie behandeld.
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag.
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.
- d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 6 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:
- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
 - dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
 - dat hij/zij in het medisch dossier beschikt over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord vermeldt voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd (en waarbij specifieke aandacht werd gewijd aan het mogelijke opstarten van docetaxel);
 - er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;
 - er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 - Een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met enzalutamide, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet;
 - Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
 - Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;
 - er zich toe te verbinden om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen en minstens om de 6 maanden een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van progressie te verifiëren.

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone is nooit toegestaan.

9.5 Enzalutamide mCRPCa post chemotherapie

Paragraaf 7300000

a) De specialiteit XTANDI wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel;

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegel van testosteron < 50 ng/dL of < 1.7 nmol/L;
 - werd nog niet behandeld met enzalutamide in eerste lijn in het kader van een behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie de behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is;
 - heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis ≥ 225 mg/m²), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
 - komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:
 - vertoonde progressie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel (minstens 3 cycli),
 - vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijnsbehandeling met docetaxel,
 - vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
 - heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:
 - drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,
 - progressie van botletsels (ontstaan van een nieuwe botmetastase of 2 of meer bijkomende botletsels op botscan),
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen.
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 weken, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
 - dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
 - dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
 - er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;
 - er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 - Een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met enzalutamide, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet;
 - Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
 - Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen.
 - er zich toe te verbinden om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren.
 - dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de data waarop de controle die de nodige onderzoeken omvat om afwezigheid van alle tekens van progressie te verifiëren uitgevoerd werd, en dat hij/zij bevestigt dat dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.
- e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).
- f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, cabazitaxel, radium-223 dichloride, docetaxel en/of abiraterone is nooit toegestaan

9.6 Cabazitaxel

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking als ze is toegediend in associatie met prednison in het raam van de behandeling van metastatische hormoon-refractaire prostaatkanker bij

patiënten die progressie vertonen van de ziekte tijdens of na de behandeling met een chemotherapie op basis van docetaxel.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1.7 nmol/L;
- werd voorheen behandeld met flutamide (laatste behandeling minstens 4 weken geleden) of met bicalutamide (laatste behandeling minstens 6 weken geleden) of met secundaire hormoonmanipulatie;
- heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomend met een dosis > of = 225 mg/m²);
- komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:

o vertoonde progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),

o vertoonde progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening;

o vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;

- heeft een ECOG status van 0 of 1;
- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:

o drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt,

o progressie van botletsels (ontstaan van nieuwe botmetastasen of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),

o progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),

o verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastase.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met een maximale posologie van 25 mg/m², via een toediening elke 3 weken.

c) De vergoeding kan slechts worden toegestaan als de ziekenhuisapotheker die de specialiteit aflevert voor de aflevering, beschikt over het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, ingevuld en ondertekend door de geneesheer-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of in de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) Door het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de geneesheer-specialist van wie hierboven sprake gelijktijdig:

- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
 - dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
 - dat hij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij zich ertoe verbindt om de terugbetaalbare behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:
 1. een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met cabazitaxel, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
 2. Progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
 3. Progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
 4. Verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier)metastasen;
 - dat hij zich ertoe verbindt om minstens iedere 12 weken een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om deze tekens te verifiëren.
- e) Het ingevulde en ondertekende aanvraagformulier opgenomen in bijlage A moet ter beschikking gehouden worden van de adviserend geneesheer.
- f) De gelijktijdige terugbetaling van cabazitaxel met abiraterone of enzalutamide is niet toegelaten.

9.7 Radium 223

Paragraaf 20003

Radiofarmaceutische producten op basis van radium (Ra-223) dichloride - vergoedingscategorie Ri-T4

De producten ingeschreven in deze paragraaf zijn vergoedbaar in de vergoedingscategorie Ri-T4 indien aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan.

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien zij wordt toegediend door een arts-specialist erkend in de nucleaire geneeskunde, vergund door het FANC voor de toediening van XOFIGO, voor de behandeling van een volwassen patiënt met castratieresistente prostaatkanker, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komt voor een beschikbare systemische behandeling voor mCRPC.

De patiënt moet bij aanvang van de behandeling met XOFIGO beantwoorden aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L na bilaterale orchiëctomie of onder androgene ablatietherapie;
- multipale botmetastasen (≥ 2 hot spots) op botsintigrafie of andere medische beeldvorming;
- gebruik van niet-opioïde of opioïde analgetica voor kanker gerelateerde botpijn op reguliere basis of externe radiotherapie voor botpijn de afgelopen 12 weken of aanwezigheid van neurologische symptomen;
- afwezigheid van of aanwezigheid van maligne lymfadenopathie met grootste lymfeknopen < 3 cm (korte-as diameter);
- afwezigheid van viscerale metastasen bevestigd d.m.v. medische beeldvorming van abdomen en klein bekken (CT of MRI) en thorax (RX of CT) niet meer dan 8 weken geleden;
- heeft minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie:
 1. progressie van botletsels (ontstaan van bijkomende botletsels op botscan);
 2. drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt;
 3. progressie van botpijn (b.v. toename van gebruik van niet-opioïde of opioïde analgetica of botpijn na externe radiotherapie de afgelopen 12 weken);
- Indien de patiënt voor zijn prostaatkanker nog niet met docetaxel werd behandeld:
 - o komt niet in aanmerking voor opstarten van een behandeling met docetaxel: de patiënt heeft een PSA verdubbelingstijd van langer dan 6 maand (te berekenen volgens Arlen et al. J Urol. 2008 June ; 179(6): 2127 – 2186) of komt om andere redenen niet in aanmerking voor opstarten van docetaxel.
- Indien de patiënt voor zijn prostaatkanker reeds met docetaxel werd behandeld:
 - o heeft minstens 3 cycli docetaxel ontvangen voor genoemde aandoening (overeenkomst met een dosis $\geq$ 225 mg/m²), tenzij aangetoonde intolerantie tijdens de eerstelijnsbehandeling met docetaxel;
 - o komt niet in aanmerking voor een tweede docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:
 - ☐ vertoende progressie tijdens de eerstelijns docetaxel behandeling (minstens 3 cycli),
 - ☐ vertoende progressie < 5 maand na de laatste eerstelijns docetaxel toediening,
 - ☐ vertoende aantoonbare intolerantie tijdens de eerste lijnsbehandeling met docetaxel;
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen houdt rekening met het doseringsschema van Xofigo welke 55 kBq per kg lichaamsgewicht is (per toediening is maximum 1 flacon vergoedbaar), gegeven als injectie om de 4 weken, met een maximum van 6 injecties. Indien de patiënt 2 flacons per toediening nodig heeft, zal rekening gehouden worden met een vergoeding van maximum 1 flacon per toediening. De tweede flacon per toediening zal in dat geval door de firma gratis geleverd worden (met een maximum van 6 gratis flacons voor de totale behandeling van de patiënt).
- c) De vergoeding kan slechts worden toegestaan als de afleverende ziekenhuisapotheker beschikt over het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in medische oncologie, de urologie of radiotherapie.

d) Door het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de arts-specialist van wie hierboven sprake gelijktijdig:

- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) (minimaal bestaande uit een arts-specialist in nucleaire geneeskunde, een medisch oncoloog, een radiotherapeut en een uroloog) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling die wordt toegepast; met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid van bijkomende aanpassingen van hormonale therapie en/of het opstarten van docetaxel of andere mogelijke behandelingen;
- dat hij bevestigt dat de instelling waar de patiënt behandeld wordt, kan beschikken over de diensten van een expert in stralingsfysica en een “Deskundige bevoegd in de Fysische Controle”;
- dat hij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-geneesheer de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij zich ertoe verbindt om voor elke injectie de toestand van de patiënt te beoordelen opdat de voortzetting van de behandeling medisch gerechtvaardigd is;
- dat hij zich ertoe verbindt bij de start van de behandeling een aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is opgenomen, af te geven aan de afleverende ziekenhuisapotheke;
- dat hij zich ertoe verbindt om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer een behandeling met chemotherapie of met externe hemibody radiotherapie wordt ingesteld;
- dat hij bevestigt dat het volledige behandelingsschema met XOFIGO het aantal injecties van 6 niet zal overschrijden.

e) Het ingevulde en ondertekende aanvraagformulier opgenomen in bijlage A moet ter beschikking gehouden worden van de adviserend geneesheer.

f) De gelijktijdige vergoeding van de specialiteiten XOFIGO, ZYTIGA, JEVANA, XTANDI en specialiteiten op basis van docetaxel is nooit toegestaan.

9.8 Enzalutamide m0CRPCa

Paragraaf 9890000

a) De specialiteit XTANDI™ wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen mannen met hoog-risico niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;
- Een stijgende PSA die 2 ng/ml hoger is dan de nadir PSA, waarbij deze stijging 25 % is ten opzichte van de nadir PSA, bevestigd met een 2de waarde;
- PSA verdubbelingstijd < of = 10 maanden
- Geen radiografisch bewijs van metastasen op botscan en op CTscan/MRI. Lymfeklier- metastasen onder de aortabifurcatie van < 2 cm zijn toegelaten

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 capsules (tabletten) van 40 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 capsules van 40 mg per dag;
- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is met polymetastasen, aangetoond door minstens 1 van de onderstaande tekens:
 - optreden van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - optreden van botletsels (ontstaan van een botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
- er zich toe te verbinden om bij optreden van symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van optreden te verifiëren;

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium 223 dichloride, docetaxel, apalutamide en/of abiraterone is nooit toegestaan

9.9 Darolutamide

a) De farmaceutische specialiteit op basis van darolutamide wordt vergoed indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen mannen met hoog-risico niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

De patiënt beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- Serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;
- Een stijgende PSA die 2 ng/ml hoger is dan de nadir PSA, waarbij deze stijging 25% is ten opzichte van de nadir PSA, bevestigd met een 2de waarde;
- PSA verdubbelingstijd < of = 10 maanden;

- Geen radiografisch bewijs van metastasen op botscan en op CT-scan/MRI. Lymfekliermetastasen onder de aortabifurcatie van < 2 cm zijn toegelaten.

a') Voor een rechthebbende die, vóór het in werking treden van dit besluit, reeds werd behandeld met de specialiteit die in deze paragraaf wordt vermeld en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeed, kan de verlenging van de terugbetaling toegekend worden op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart dat aan de voorwaarden in punten d), e) en f) is voldaan.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 600 mg (2 tabletten van 300 mg) tweemaal daags.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt;
- dat hij/zij in zijn dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 600 mg (2 tabletten van 300 mg) tweemaal daags;
- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is met polymetastasen, aangetoond door minstens 1 van de onderstaande tekens:
 - optreden van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - optreden van botletsels (ontstaan van een botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
- er zich toe te verbinden om bij optreden van symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van optreden te verifiëren.

e) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in d).

f) De gelijktijdige vergoeding van darolutamide, enzalutamide, radium-223 dichloride, docetaxel, apalutamide en/of abiraterone is nooit toegestaan.

9.10 Olaparib

Paragraaf 11330000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van olaparib komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) die progressie hebben vertoond na de vorige behandeling met een nieuw hormonaal middel (NHA), zoals abiraterone acetaat, enzalutamide, apalutamide, darolutamide of gelijkaardige producten.

Het betreft een rechthebbende die aan al de volgende criteria voldoet:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dl of 1.7 nmol/l
- een schadelijke of vermoedelijk schadelijke BRCA1/2-mutatie (kiembaan en/of somatisch) moet aangetoond zijn door een erkend Centrum voor Menselijke Erfelijkheid of door een NGS-netwerk dat toegetreden is tot de overeenkomst met het RIZIV
- werd voorheen behandeld met een nieuw hormonaal middel, toegediend voor gemetastaseerde of niet-gemetastaseerde castratie-resistente prostaatkanker, of voor gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker
- vertoont minstens 1 van de volgende tekens van ziekteprogressie na eerdere NHA behandeling:
 - drie opeenvolgende PSA stijgingen, met elk 1 week tussen, waarvan minstens 2 maal een PSA spiegel van > 2 ng/ml die tegelijkertijd een stijging met 50% ten opzichte van de nadir PSA vertegenwoordigt.
 - progressie van botletsels (ontstaan van nieuwe botmetastasen of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan).
 - progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria : een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking)
 - verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen
- de rechthebbende komt niet in aanmerking voor een docetaxel behandeling omwille van één van de volgende situaties:
 - vertoonde progressie tijdens of binnen 5 maand na een vorige docetaxel behandeling (minstens 3 cycli);
 - vertoonde aantoonbare intolerantie tijdens een vorige behandeling met docetaxel;
 - aantoonbare contra-indicatie voor een behandeling met docetaxel;
- de rechthebbende komt niet in aanmerking voor een cabazitaxel behandeling omwille van een aantoonbare contra-indicatie
- de rechthebbende wordt en blijft eveneens met medische castratie behandeld (enkel indien geen heelkundige castratie was uitgevoerd)

a') Overgangsmaatregel:

De rechthebbenden behandeld met deze specialiteit in het kader van een compassionate use programma (CU) of een medisch noodprogramma (MNP) op het moment van het in werking treden van deze reglementering, voor monotherapie van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en BRCA1/2-mutaties (kiembaan en/of somatisch) die progressie hebben vertoond na eerdere behandeling met een nieuw hormonaal middel (NHA) en die voldoen aan de criteria vermeld onder punt a), kan de rechthebbende overschakelen op vergoedbare verpakkingen op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde

en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart dat aan de voorwaarden in deze paragraaf wordt voldaan.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 600 mg per dag.

c) De vergoeding wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) Het opstarten van een behandeling met deze specialiteit moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

Het multidisciplinair oncologisch consult zal een specifieke aandacht hebben voor de mogelijke toepasbaarheid van het opstarten van docetaxel of cabazitaxel, rekening houdend met de internationale behandelingsrichtlijnen en met de relatieve werkzaamheid, veiligheid en tolerantie van cabazitaxel versus een nieuwe hormonale behandeling, zoals aangetoond in de CARD studie (de Wit et al. Use of Chemotherapy and Androgen Signaling-targeted Inhibitors in Patients with Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):170-172. doi: 10.1016/j.eururo.2020.10.016. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33218827)"

e) De arts-specialist verbindt zich ertoe om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de bewijsstukken die bevestigen dat de rechthebbende zich in de geattesteerde situatie bevindt, ter beschikking te houden van de adviserend-arts.

f) De arts-specialist verbindt zich er toe om de 12 weken een klinische evaluatie uit te voeren door middel van gepaste medische beeldvorming (CT-scan of MRI) en de behandeling eventueel stop te zetten in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn vermeld.

De arts-specialist verbindt er zich toe de vergoede behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

- een PSA gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25% hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met abiraterone, na tenminste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,
- progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),
- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),
- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfekliermetastasen);

De arts-specialist verklaart in het medisch dossier te beschikken over de data waarop de controle werd uitgevoerd die de nodige onderzoeken omvat om de afwezigheid van elk van de tekens van progressie te verifiëren, en bevestigt dat deze controle minder dan 2 tekens van progressie vertoont.

g) De vergoeding wordt toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde voorschrijvende arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden vermeld in punt a) of a') zijn vervuld;

- zich ertoe te verbinden om de bewijsstukken die aantonen dat de rechthebbende zich in de geattesteerde situatie bevindt, ter beschikking te houden van de adviserend arts;
 - dat het aantal vergoedbare verpakkingen rekening houdt met een maximale aanbevolen posologie van 600 mg per dag.
- h) De vergoeding wordt slechts toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer de specialiteit verstrekt wordt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.
- i) De gelijktijdige vergoeding van specialiteiten op basis van olaparib, abiraterone acetaat, enzalutamide, darolutamide, apalutamide, docetaxel, cabazitaxel of radium-223 is nooit toegestaan.

9.11 Lutetium PSMA

Paragraaf 20009

Radiofarmaceutische producten op basis van lutetium (Lu- 177)-PSMA - vergoedingscategorie Ri-T9

De producten ingeschreven in deze paragraaf zijn vergoedbaar in de vergoedingscategorie Ri-T9 indien aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan.

a) Het radiofarmaceutisch product komt in aanmerking voor vergoeding indien het wordt toegediend door een arts-specialist erkend in de nucleaire geneeskunde, vergund door het FANC voor de toediening van Lu-177-PSMA (metabole therapie) met hospitalisatie in het desbetreffende ziekenhuis, voor de behandeling van een volwassen rechthebbende met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) met progressieve ziekte :

- die alle andere therapeutische opties heeft uitgeput of daarvoor tot op heden niet in aanmerking komt ;
- en bij wie voor de start van de behandeling de meerderheid van de metastasen PSMA-liganden op beeldvorming capteert ;
- en bij wie een klinisch voordeel van de behandeling wordt verwacht.

De rechthebbende moet bij aanvang van de behandeling met Lu- 177-PSMA beantwoorden aan elk van de volgende criteria :

- Ondertekende geïnformeerde toestemming ;
- Progressie van de mCRPC na standaard therapieën, inclusief taxaan-gebaseerde chemotherapie en 2de generatie antiandrogeen therapie tenzij eerdere medicatie ongeschikt is of als de rechthebbende deze weigerde ;
- Rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC, minimaal bestaande uit een arts-specialist (staflid) in nucleaire geneeskunde, een medisch oncoloog, een radiotherapeut en een uroloog) ;
- Levensverwachting van minimum 6 maanden ;
- Adequate anatomische beeldvorming (bv., CT en/of MRI), niet ouder dan 3 maanden ;

b) De vergoeding kan slechts worden toegestaan als de gesynthetiseerde Lu-177-PSMA wordt vrijgegeven door een door het FANC erkende radiofarmaceut die bevoegd is voor de vrijgave van Lu-177-PSMA (metabole therapie).

c) De arts-specialist vermeldt gelijktijdig in het dossier :

- De elementen die betrekking hebben op de toestand van rechthebbende ;
 - Duidelijke documentatie dat de rechthebbende geïnformeerd werd door de betrokken artsen over de mogelijke risico's die verbonden zijn aan de behandeling ;
 - Te bevestigen over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) (minimaal bestaande uit een arts-specialist (staflid) in nucleaire geneeskunde, een medisch oncoloog, een radiotherapeut en een uroloog) te beschikken dat het akkoord geeft voor de behandeling die wordt toegepast; met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid van bijkomende aanpassingen van hormonale therapie en/of het opstarten van docetaxel of andere mogelijke behandelingen ;
 - Te bevestigen dat de instelling waar de rechthebbende behandeld wordt, kan beschikken over de diensten van een erkende deskundige in de medische stralingsfysica en een deskundige erkend in de fysische controle ;
 - Zich ertoe te verbinden om ten behoeve van de adviserend arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de gegevens bevestigen ;
 - Zich ertoe te verbinden om voor elke injectie de toestand van de rechthebbende te beoordelen opdat de voortzetting van de behandeling medisch gerechtvaardigd is. Deze evaluatie zal o.a. gebeuren a.h.v. de PSMA receptor expressie op beeldvorming na 2 of 3 injecties ;
 - Zich ertoe te verbinden om de nieuwe therapietoediening te staken :
 - wanneer de PSA na een eerdere daling toeneemt t.a.v. de nadir met minstens 25% (relatief) én minstens 2 ng/ml in absolute waarde, en deze toename bevestigd wordt door een tweede onderzoek minstens 3 weken later.
 - Indien er gedurende de eerste 12 weken van de behandeling geen voorafgaandelijke PSA daling is opgetreden t.a.v. de baseline PSA waarde wordt de baseline PSA waarde het referentiepunt voor dezelfde relatieve én absolute toename.
 - Zich ertoe te verbinden om het therapie-interval te verlengen bij een relevante verlaging van de bloedplaatjes of de leukocyten ;
 - Zich ertoe te verbinden om de vergoede behandeling te stoppen wanneer een behandeling met chemotherapie of met externe hemibody radiotherapie wordt ingesteld ;
- d) De gelijktijdige vergoeding van Lu-177-PSMA, XOFIGO, ZYTIGA, JEVANA, XTANDI en specialiteiten op basis van docetaxel is nooit toegestaan.
- e) Het aantal vergoedbare injecties houdt rekening met de respons van de rechthebbende op Lu-177-PSMA, gegeven als injectie om de 6 tot 8 weken, met een maximum van 4 injecties per behandelingsperiode.
- f) Na een goede therapeutische respons tijdens de eerste cycli met Lu-177-PSMA therapie kan in geval van PSA-progressie na een stabiele periode van minstens 6 maanden na de laatste Lu-177-PSMA injectie terug opgestart worden met Lu-177-PSMA.

9.12 Apalutamide mHSPCa

Paragraaf 10830000

- a) De farmaceutische specialiteit op basis van apalutamide komt in aanmerking voor vergoeding indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker. De rechthebbende beantwoordt hierbij aan volgend criterium:

- hij komt niet in aanmerking voor een docetaxel behandeling omwille van aantoonbare redenen.

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 tabletten van 60 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De vergoeding wordt toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;

- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de rechthebbende;

- dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vermeldt, met specifieke aandacht voor de toepasbaarheid en de mogelijke kostenbesparing van een behandeling met docetaxel;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 tabletten van 60 mg per dag;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de vergoedde behandeling te stoppen wanneer hij/zij vaststelt dat er ziekteprogressie is, aangetoond door minstens 2 van de onderstaande tekens:

- een PSA-gehalte dat minstens 2 ng/ml (in absolute termen) en 25 % hoger is dan de laagste waarde genoteerd tijdens de behandeling met de specialiteit op basis van apalutamide, na ten minste 3 weken bevestigd door een tweede waarde die aan dezelfde voorwaarden voldoet,

- progressie van botletsels (ontstaan van botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan),

- progressie van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20 % en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking),

- verschijnen van 1 of meer nieuwe viscerale of weke delen (inclusief lymfeklier) metastasen;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om minstens elke 12 weken een PSA bepaling te laten uitvoeren;

- dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van nieuwe of verergering van bestaande symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om hogervermelde tekens van progressie te verifiëren;

e) Voor rechthebbenden die vóór de inwerkingtreding van de vergoeding reeds met de specialiteit op basis van apalutamide behandeld werden in het kader van het medisch noodprogramma en die vóór de aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld in punt a) voldeden, kan de vergoeding van deze behandeling worden toegekend voor zover geen ziekteprogressie zoals beschreven in punt d), werd vastgesteld.

f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

g) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium 223 dichloride, docetaxel, apalutamide en/of abiraterone is nooit toegestaan.

9.13 Apalutamide m0CRPCa

Paragraaf 10840000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van apalutamide komt in aanmerking voor vergoeding indien ze is toegediend in het kader van de behandeling van volwassen rechthebbenden met hoog-risico niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker.

De rechthebbende beantwoordt hierbij aan elk van de volgende criteria:

- serum castratiespiegels van testosteron < 50 ng/dL of < 1,7 nmol/L;
- Een stijgende PSA die 2 ng/ml hoger is dan de nadir PSA, waarbij deze stijging 25 % is ten opzichte van de nadir PSA, bevestigd met een 2de waarde;
- PSA-verdubbelingstijd < of = 10 maanden
- Geen radiografisch bewijs van metastasen op botscan en op CT-scan/MRI. Lymfeklier- metastasen onder de aortabifurcatie van < 2 cm zijn toegelaten

b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 tabletten van 60 mg per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie, urologie of radiotherapie.

d) De vergoeding wordt toegestaan, voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden uit punt a) zijn vervuld;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier beschikt over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de rechthebbende;
- dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met een maximale posologie van 4 tabletten van 60 mg per dag;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de vergoedde behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er ziekteprogressie is met polymetastasen, aangetoond door minstens 1 van de onderstaande tekens:
 - optreden van weke delenletsels volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria: een toename van minstens 20% en van minstens 5 mm van de som van de diameters van de meetbare letsels (lymfekliermetastasen van < 2 cm komen niet in aanmerking);
 - optreden van botletsels (ontstaan van een botmetastase of 2 of meer nieuwe botletsels op botscan);
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om bij optreden van symptomen een controle uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat om bovenvermelde tekens van optreden te verifiëren.

- e) Voor rechthebbenden die vóór de inwerkingtreding van de vergoeding reeds met de specialiteit op basis van apalutamide behandeld werden in het kader van het medisch noodprogramma en die vóór de aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld in punt a) voldeden, kan de vergoeding van deze behandeling worden toegekend voor zover geen ziekteprogressie zoals beschreven in punt d), werd vastgesteld.
- f) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.
- g) De gelijktijdige vergoeding van enzalutamide, radium 223 dichloride, docetaxel, apalutamide en/of abiraterone is nooit toegestaan.

Testiscarcinoom (versie 2023)

1. Inleiding

- Testiscarcinoom staat bekend als “een geneesbare aandoening”.
- Beste resultaten worden bekomen indien patiënt behandeld wordt door ervaren specialist in een centrum dat veel ervaring heeft met deze materie.
- Deze richtlijnen zijn gebaseerd op “consensus guidelines” opgemaakt door ESMO , EAU alsook op de NCCN alsook op gegevens uit de internationale literatuur.
- Cijfers:
 - 1-5 % van alle mannelijke tumoren
 - 5 % van de urologische tumoren
 - 3-10/100.000 mannen per jaar
 - Vlaanderen: ~~213~~ 440 nieuwe gevallen in 2020.
 - mortaliteit: 0.3/100.000 mannen per jaar
 - piekincidentie:
 - niet-seminoom: 3^{de} decade
 - seminoom: 4^{de} decade
 - bilateraliteit: 1-3 %
- Risicofactoren:
 - Positieve familiale anamnese (vooral 1^e graadsverwanten (broer > vader of zoon))
 - Reeds doorgemaakt (contralateraal) testiscarcinoom: 5 % risico (>> bij non-seminoma testis)
 - Niet ingedaalde testis (cryptorchidie): vooral ipsilateraal
 - Hypospadie
 - Liesbreuk
 - Chemische producten (chloor-based), vooral in vitro-exposed.
 - Status na orchiopexie
 - Downsyndroom
 - Verminderde fertiliteit
 - Atrofische testis
 - Cannabis (verhoogd risico op non seminoma)

2. Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek (tumor thv testis, klieren (ook supraclaviculair), gynaecomastie (in een kleine groep patiënten ...)

Bloedanalyses:

- PBO, elektrolyten, nier en leverfunctie
- LH, FSH en testosteron
- tumormarkers: bHCG, AFP, LDH: voor orchiectomie en 7 dagen na orchiectomie. Nadien te herhalen tot normalisatie, plateau of stijging. De nadirwaarden na orchiectomie bepalen het S-stadium!
- Bij massief hoog (> 50 000 U/MI) bHCG: TSH bepalen ! Crossreactiviteit tss bHCG en TSH → hyperthyreose

Beeldvorming:

- Echografie testis (>10MHz transducer) (met ook aandacht voor contralaterale testis)
- CT thorax-abdomen veneus voor orchidectomie, mag uitgesteld worden tot na histopathologisch bewijs maligniteit.
 - Lymfeklieren: TNM = lange as <-> korte as 8mm = verdacht voor adenopathie
 - Letsel thoraco-abdominaal <2cm en negatieve tumormerker: restaging na 6-8 weken overwegen vooraleer start therapie – kan niet-metastatisch zijn!
- MRI:
 - Primaire diagnose: geselecteerde cases (vb testis sparende chirurgie)
 - Staging: contra-indicatie CT-scan
 - Follow-up: evt een optie: vooral bij evaluatie van het abdomen (als stralings-risico te groot...).
- MRI hersenen bij kiemceltumor met:
 - symptomen
 - gevorderde ziekte met slechte prognose
 - heel hoog bHCG
 - multipale longmetastasen
- MRI wervelzuil bij kiemceltumor met klinisch niet-pluis gevoel
- Botscan (bij non-seminoom en bij seminoom)
 - Bij symptomen (botpijn)
 - Bij gestegen alkalische fosfatase
- FDG-PET/CT scan: enkel bij seminoom:
 - STAGING: EAU : geen indicatie
 Toch te overwegen (low dose CT?) indien twijfel over borderline lymfeklieren
 - POST First-line chemotherapie: (erkende indicatie RIZIV)
 8 weken wachten
 residuele massa > 3 cm -> indien PET/CT negatief: zeer hoge NPV
 -> indien PET/CT positief: herhalen na 8 w (vals +?)
 - FOLLOW-UP:
 Bij oplopende tumormerkers na therapie en negatieve CT scan: herhaalde PET-CT scans (voorstel: low dose maar wel radiologisch verslag)

*Bij vermoeden testiscarcinoom steeds heekundige exploratie!

Enige uitzondering: levensbedreigende gemetastaseerde ziekte en gestegen tumormerkers: dringende chemotherapie! In latere instantie dan orchiectomie uitvoeren.

*Bij borderline lymfenodi: controle CT na 6 weken ter herevaluatie

*Bij te trage daling van beta-HCG of AFP rekening houden met vb hypogonadisme, leverlijden, hereditair verhoogd AFP.

3. Anatomopathologische classificatie

WHO-classificatie naar tumortype

The recommended pathological classification shown below is based on the 2022 update of the World Health Organization (WHO) pathological classification

1. Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ

- Non-invasive germ cell neoplasia
 - Germ cell neoplasia in situ
 - Specific forms of intratubular germ cell neoplasia
 - Gonadoblastoma
- The germinoma family of tumours
 - Seminoma
- Non-seminomatous germ cell tumours
 - Embryonal carcinoma
 - Yolk sac tumour, postpubertal-type
 - Choriocarcinoma
 - Placental site trophoblastic tumour
 - Epithelioid trophoblastic tumour
 - Cystic trophoblastic tumour
 - Teratoma, postpubertal-type
 - Teratoma with somatic-type malignancy
- Mixed germ cell tumours of the testis
 - Mixed germ cell tumours
- Germ cell tumours of unknown type
 - Regressed germ cell tumours

2. Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ

- Spermatocytic tumour
- Teratoma, prepubertal-type
- Yolk sac tumour, prepubertal-type
- Testicular neuroendocrine tumour, prepubertal-type
- Mixed teratoma and yolk sac tumour, prepubertal-type

3. Sex cord stromal tumours of the testis

- Leydig cell tumour
 - Leydig cell tumour
- Sertoli cell tumours
 - Sertoli cell tumour
 - Large cell calcifying Sertoli cell tumour
- Granulosa cell tumours
 - Adult granulosa cell tumour
 - Juvenile granulosa cell tumour
- The fibroma thecoma family of tumours
 - Tumours in the fibroma thecoma group
- Mixed and other sex cord stromal tumours
 - Mixed sex cord stromal tumour
 - Signet ring stromal tumour
 - Myoid gonadal stromal tumour
- Sex cord stromal tumour NOS

4. Tumours of the testicular adnexa

- Ovarian-type tumours of the collecting ducts and rete testis
 - Serous cystadenoma
 - Serous tumour of borderline malignancy
 - Serous cystadenocarcinoma
 - Mucinous cystadenoma
 - Mucinous borderline tumour
 - Mucinous cystadenocarcinoma
 - Endometrioid tumours
 - Clear cell adenocarcinoma
 - Brenner tumour
- Tumours of the collecting ducts and rete testis
 - Adenoma of the collecting ducts and rete testis
 - Adenocarcinoma of the collecting ducts and rete testis

- Paratesticular mesothelial tumours
 - Adenomatoid tumour
 - Well-differentiated papillary mesothelial tumour
 - Mesothelioma
- Tumours of the epididymis
 - Cystadenoma of the epididymis
 - Papillary cystadenoma of the epididymis
 - Adenocarcinoma of the epididymis
 - Squamous cell carcinoma of the epididymis
 - Melanotic neuroectodermal tumour of the epididymis

Resecties:

- Bij een testis resectie:
 - grootte van de tumor
 - histologische subtype (bij een gemengde kiemceltumor % vermelden van de verschillende componenten)
 - uitgebreidheid: enkel GCN in situ, beperkt tot testis parenchym, al of niet invasie in de rete testis, al of niet invasie hilair bindweefsel, al of niet invasie epididymis, al of niet doorgroei in tunica albuginea/tunica vaginalis
 - invasie spermatic cord
 - vasculaire invasie vermelden.
 - snijvlakken
- persisterende lymfklierafwijkingen, dissectie na chemotherapie:
 - alleen necrose
 - alleen matuur teratoom
 - kiemceltumor, anders dan teratoom; componenten benoemen
 - secundaire niet-kiemcelmaligniteit

4. Staging

4. 1. TNM classificatie

<https://www.cancer.gov/types/testicular/hp/testicular-treatment-pdq#section/ 29>

- Serum tumor merkers dienen bepaald te worden voor orchiectomie maar waarden (nadir-waarden!) post-orchiectomie bepalen S-stadium. Bij opvolgen tumormerkers in stadium I rekening houden met half-leven (AFP:5-7 dagen; bHCG: 24-48 uur)
- Bijkomend aan de definitie van het klinisch stadium kan ook een chirurgisch stadium worden bepaald na heelkundige resecties met microscopisch onderzoek van het specimen (vb: klinisch niet verdachte klier blijkt na resectie toch tumorcellen te bevatten).
- Klieren retroperitoneaal dienen gemeten te worden volgens hun maximale diameter!! Dus vb stadium IIA (klieren ≤ 2 cm): **grootste** diameter!!
- PS: enkel bij puur seminoma: pT1a (< 3 cm) en pT1b

Table 1: TNM classification for testicular cancer (adapted from UICC, 2016, 8th edn.) [25]

pT - Primary Tumour ¹	
pTX	Primary tumour cannot be assessed (see note ¹)
pT0	No evidence of primary tumour (e.g., histological scar in testis)
pTis	Intratubular germ cell neoplasia (carcinoma <i>in situ</i>)*
pT1	Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis*
pT2	Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis**
pT3	Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion**
pT4	Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
N - Regional Lymph Nodes – Clinical	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
N2	Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumour
N3	Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
Pn - Regional Lymph Nodes – Pathological	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension and 5 or fewer positive nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
pN2	Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumour
pN3	Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
M - Distant Metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis **
	M1a Non-regional lymph node(s) or lung metastasis
	M1b Distant metastasis other than non-regional lymph nodes and lung
S - Serum Tumour Markers (Pre chemotherapy)	
SX	Serum marker studies not available or not performed
S0	Serum marker study levels within normal limits
	LDH (U/l)
S1	< 1.5 x N and
S2	1.5-10 x N or
S3	> 10 x N or
	hCG (mIU/mL)
	< 5,000 and
	5,000-50,000 or
	> 50,000 or
	AFP (ng/mL)
	< 1,000
	1,000-10,000
	> 10,000

N indicates the upper limit of normal.

LDH = lactate dehydrogenase; hCG = human chorionic gonadotrophin; AFP = alpha-fetoprotein.

¹ Except for pTis and pT4, where radical orchidectomy is not always necessary for classification purposes, the extent of the primary tumour is assessed in the radical orchidectomy specimen; see pT. In other circumstances, TX is used if no radical orchidectomy has been performed.

^{*} The current "Carcinoma in situ" nomenclature is replaced by GCNIS.

^{*} AJCC eighth edition subdivides T1 Pure Seminoma by T1a and T1b depending on size no greater than 3 cm or greater than 3 cm in greatest dimension [26].

^{**} AJCC eighth edition considers the hilar soft tissue invasion and epididymal invasion as pT2, while the discontinuous involvement of the spermatic cord is considered as pM1 [26].

Table 2: Prognostic groups for testicular cancer (UICC, 2016, 8th edn.) [25]

Stage grouping	T	N	M	S
Stage 0	pTis	N0	M0	S0
Stage I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any pT/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any pT/TX	N1-N3	M0	SX
Stage IIA	Any pT/TX	N1	M0	S0
	Any pT/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any pT/TX	N2	M0	S0
	Any pT/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any pT/TX	N3	M0	S0
	Any pT/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any pT/TX	Any N	M1a	SX
Stage IIIA	Any pT/TX	Any N	M1a	S0
	Any pT/TX	Any N	M1a	S1
Stage IIIB	Any pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Any pT/TX	Any N	M1a	S2
Stage IIIC	Any pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Any pT/TX	Any N	M1a	S3
	Any pT/TX	Any N	M1b	Any S

Stage IA: Patients have primary tumours limited to the testis and epididymis, with no evidence of microscopic vascular or lymphatic invasion by tumour cells on microscopy, no sign of metastases on clinical examination or imaging, and post-orchidectomy serum tumour marker levels within normal limits. Marker decline in patients with CS I disease should be assessed until normalisation occurs on two consecutive measurements.

Stage IB: Patients have a more locally invasive primary tumour, but no sign of metastatic disease.

Stage IS: Patients have persistently elevated (and usually increasing) serum tumour marker levels after orchidectomy, indicating the presence of subclinical metastatic disease (or possibly a second GCT in the contralateral testis).

4.2. Indeling volgens risicogroepen voor testiscarcinoma (stadium IS en hoger)

Sinds 1997 wordt voor gemetastaseerde testiscarcinomen (klinisch stadium IS en hoger) een op prognostische factoren gebaseerde indeling gebruikt, op grond waarvan de chemotherapeutische behandeling bepaald wordt. Dit werd recent geüpdatet:

Table 3: Prognostic-based staging system for metastatic germ cell cancer (IGCCCG) [42, 43]*

Good-prognosis group	
Non-seminoma 5-year PFS 90% 5-year survival 96%	<i>All of the following criteria:</i> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
Seminoma 5-year PFS 89% 5-year survival 95%	<i>All of the following criteria:</i> • Any primary site • No non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Intermediate-prognosis group	
Non-seminoma 5-year PFS 78% 5-year survival 89%	<i>Any of the following criteria:</i> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or • hCG 5,000 - 50,000 IU/L or • LDH 1.5 - 10 x ULN
Seminoma 5-year PFS 79% 5-year survival 88%	<i>All of the following criteria:</i> • Any primary site • Non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Poor-prognosis group	
Non-seminoma 5-year PFS 54% 5-year survival 67%	<i>Any of the following criteria:</i> • Mediastinal primary • Non-pulmonary visceral metastases • AFP > 10,000 ng/mL or • hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or • LDH > 10 x ULN
Seminoma	No patients classified as "poor-prognosis"

* Pre-chemotherapy serum tumour markers should be assessed immediately prior to the administration of chemotherapy (same day).

AFP = alpha-fetoprotein; hCG = human chorionic gonadotrophin; LDH = lactate dehydrogenase;

PFS = progression-free survival.

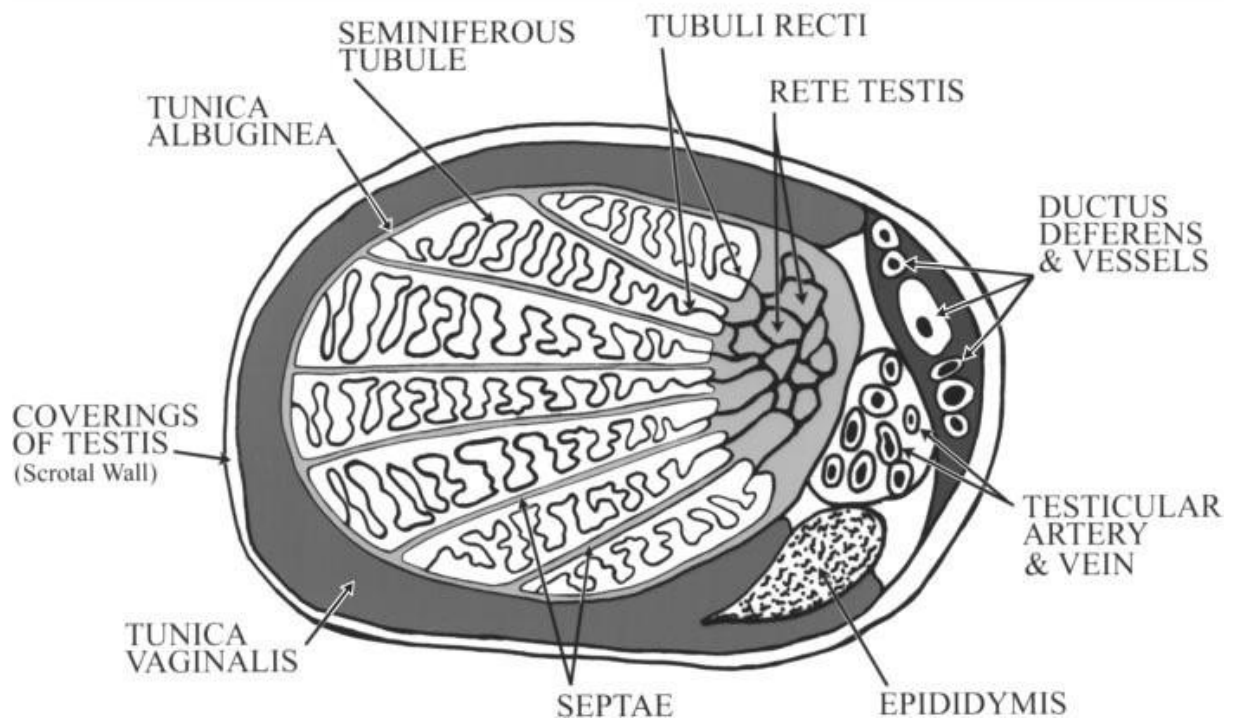
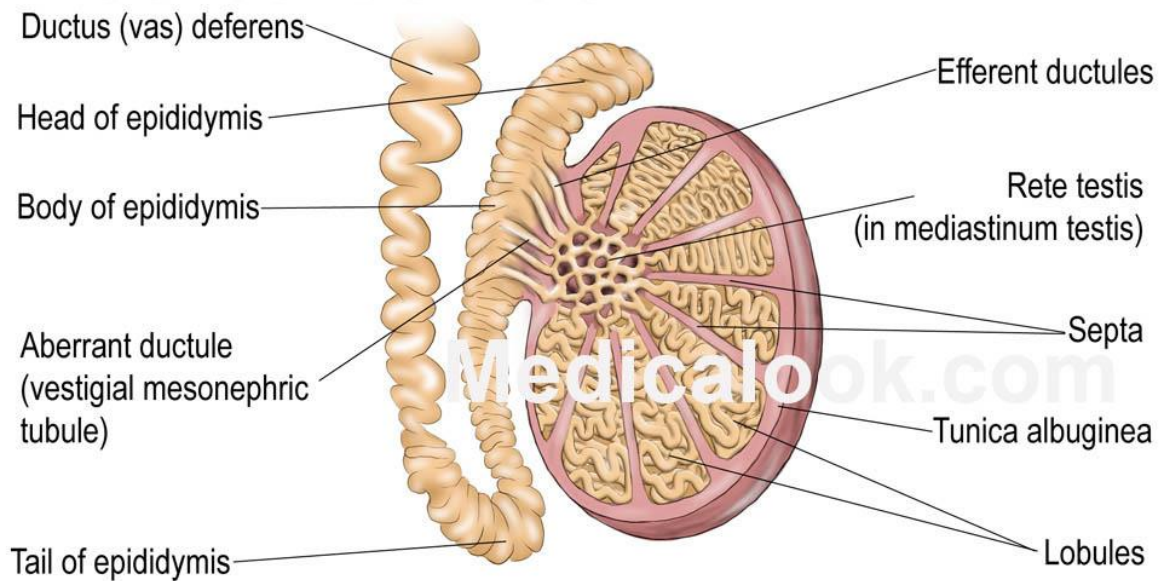
Compared to the 1997 figures, the five-year progression-free survival (PFS) of non-seminoma testis patients was unchanged for good- and intermediate-risk, but significantly improved for poor-risk patients (from 41% to 54%). The five-year overall survival (OS) was substantially better for all groups. In addition to the traditional components of the IGCCCG risk-prognostic groups previously described, older age (linear association) and lung metastasis were confirmed as negative factors for PFS [42]. With seminoma, the five-year PFS increased to 89% and 79% in good- and intermediate-risk patients with the corresponding OS rates of 95% and 88%. Lactate dehydrogenase (LDH) proved to be an additional adverse prognostic factor. Good-prognosis patients with LDH above 2.5 times the upper limit of normal (ULN) had a three-year PFS of 80% and a three-year OS of 92% (comparable to intermediate prognosis patients at 78% and 93% respectively), vs. 92% and 97% (in the group with lower LDH) [43].

NB:

Bij een verhoogde serumwaarde voor AFP wordt de tumor altijd als een niet-seminoom behandeld en de behandeling daarop gericht te worden. Als het beta-HCG > 1000 IU/ml is: nagaan met anatomopatholoog of er toch geen non-seminoma aanwezig is in orchiectomie-specimen.

De tumormerkers, die bij metastatische ziekte worden bepaald, bepalen het prognostisch stadium met de waarde die bepaald wordt op cyclus 1 dag 1!!!

Medicalook.com



5. Behandeling

- Bij de behandeling baseert men zich op de indeling in seminoom (55-60 %) of niet-seminoom (40-45 %).
- Een mengtumor wordt als een niet-seminoom behandeld.
- Alvorens chemotherapie te starten dient aangeraden te worden semenpreservatie te voorzien. (24 % van de patienten heeft azoospermie en 50 % oligospermie bij diagnose).

5.1. Seminoom

Stadium I:

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al behandelingen zijn gelijk met een genezingspercentage van 99%:

- active surveillance
 - adjuvante chemotherapie met 1 kuur chemotherapie: carboplatinum AUC 7
 - adjuverende radiotherapie

- 1. Active surveillance is de standaardbehandeling:
 - Rationale: 80-88 % van de patiënten hebben eigenlijk geen nabehandeling nodig zodat zij, door een afwachterende houding aan te nemen, niet blootgesteld worden aan onnodige bijwerkingen van een behandeling.
 - Grootste risico op relaps als
 - i. Tumor $\geq$ 4 cm
 - ii. (Stromale) invasie van rete testis
 - Compliantie patiënt essentieel
 - 5-jaars relapse rate met 1 risicofactor: 16 %, met 2 risicofactoren 32 %.
 - Lymfovasculaire invasie en invasie in epididymis zijn ook risicofactoren (Deense retrospectieve studie).
 - Recidief in 97 % in retroperitoneale of hoog-iliacale klieren; tot 10 jaar na orchiectomie

- 2. Chemotherapie
 - Standaardbehandeling voor high-risk seminoma stadium 1
 - Carboplatinum AUC 7: 1 dosis. We toppen de Creatinine Clearance af op 125 ml/minuut.

- Vroeger was radiotherapie eerste keus doch recente studies tonen dezelfde resultaten qua aantal recidieven, tijd tot herval en globale overleving als men een behandeling toedient met chemotherapie versus radiotherapie. De studie van Oliver et al toont (na een mediane follow-up van 6,5 jaar) een non-inferioriteit van 1 X carboplatin AUC 7 tav radiotherapie wat betreft relapses en een statistisch significante reductie op secundaire tumoren. Enkele studies suggereren nog minder relapses met 2 cycli carboplatin. Maar geen head-to-head vergelijking: 1 cyclus blijft aangewezen. Kans op herval na 1 cyclus chemotherapie: 5 % (idem als na radiotherapie).
- Meer herval retroperitoneaal met carboplatinum versus meer herval in pelvische klieren met radiotherapie
- Voordeel tov radiotherapie
 - i. Kortdurende behandeling
 - ii. Minder kans op fertiliteitsstoornissen en risico op contralaterale testistumor
 - iii. Minder kans op secundaire maligniteiten.

3. Radiotherapie:

- Geen indicatie in stadium 1 seminoma testis (ESMO 2022, EAU meer genuanceerd: “Adjuvant radiotherapy should be reserved only for highly selected patients not suitable for surveillance and with contraindication for chemotherapy”.)
- Indien toch na MOC beslissing indicatie voor adjuvante radiotherapie:
 - *De electieve behandeling wordt gericht op de para-aortale/paracavale lymfeklieren onder het diafragma (gelegen in het traject bovenzijde 11e thoracale wervel t/m onderzijde 5e lumbale wervel). Ipsilateraal van de primaire tumor gaat het laterale veld tot de nierhilus en de contralaterale grens tot de processus transversus van de lumbale wervel.
 - *Totale Dosis: 20 Gy met fracties van 2 gray.
 - *Bijwerkingen:
 - i. Minimaal
 - ii. Gastro-intestinaal, secundaire maligniteiten, verminderde fertiliteit
 - *Afschermen (“shielding”) contralaterale testis niet noodzakelijk
 - *Resultaten: 5-jaars ziektevrije overleving bereikt van bijna 100% met minder dan 2% kans op een bekken recidief. Recidieven treden in het algemeen op buiten het bestraald doelvolumen. Totaal recidief: 3-4 %.

PS: een stadium **IS seminoom** wordt aanzien en behandeld als een stadium III! Zie ook IGCCCG-classificatie (supra). NCCN guidelines stellen voor om repetitief de tumormerkers en CT scans op te volgen totdat metastatische ziekte wordt gezien. Anderzijds kan je pragmatisch de patiënt als een stadium 3 beschouwen en behandelen met 3 cycli BEP.

Stadium IIA:

1. Als geen gestegen tumormerkers: eventueel 6-8 weken wachten om zeker te zijn dat het wel metastatische klieren zijn! (klieren tussen 1 en 2 cm zijn vaak twijfelachtig!)

2. Chemotherapie (3 cycli BEP) of radiotherapie. Een recente studie suggereerde enerzijds een voordeel van chemotherapie tov radiotherapie (9). Een andere retrospectieve studie toonde dan weer net het omgekeerde aan. Een systematische review toonde geen verschil tussen chemotherapie en radiotherapie voor stadium IIA...

3. Indien gekozen wordt voor radiotherapie:

▪ Velden:

De behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma en de ipsilaterale lymfeklieren (gelegen in het traject bovenzijde 11e thoracale wervel t/m bovenste zijde acetabulum). Ipsilateraal van de primaire tumor gaat het laterale veld tot de nierhilus en de contralaterale grens tot de processus transversus van de lumbale wervel. Bij linkszijdige tumoren wordt ook het gebied rondom de vena en arteria renalis aan de linkerzijde meegenomen.

▪ Dosis:

○ Stadium IIA:

- <2 cm: 20 gy elective modified dog-leg field en 10 gy boost (30 Gy)
- > 2 cm: 20 Gy electief modified dog-leg field en 16 Gy boost (36 Gy)

Stadium IIB:

1. Chemotherapie (3 X BEP) is standaardbehandeling. Bij contra-indicaties voor bleomycine (emfyseem, gedaalde longcapaciteit, zware rokers, nierinsufficiëntie, hoge leeftijd (meer longtoxiciteit bij patiënten > 40 jaar)...): 4 X EP

2. In het geval van contra-indicaties voor chemotherapie of indien chemotherapie geweigerd wordt door patiënt: 20 Gy electief modified dog-leg field en 16 Gy boost (36Gy)

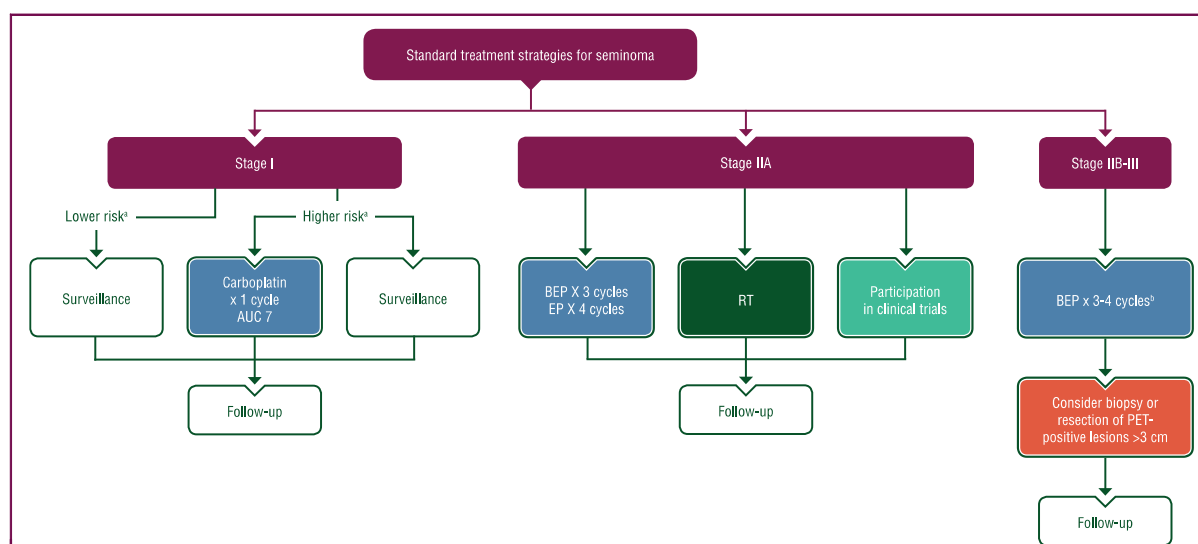


Figure 1. Standard treatment strategies for seminoma. Purple: general categories or stratification; dark green: radiotherapy; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; red: surgery; white: other aspects of management. AUC 7, area under the curve of 7; BEP, bleomycin—etoposide—cisplatin; EP, etoposide—cisplatin; PET, positron emission tomography; RT, radiotherapy.

^aLower and higher risk based on size of primary tumour and infiltration of rete testis with lower risk defined as absence of both risk factors and higher risk as presence of one or both risk factors.

^bIn case of contradiction against bleomycin, refer to text.

Stadium IIC en III

De behandeling bestaat uit chemotherapie, waarbij het aantal kuren BEP bepaald wordt door de risico indeling: 3 cycli BEP (of 4 cycli EP) bij goede en 4 cycli BEP (of 4 cycli VIP, als contra-indicatie voor bleomycine) bij intermediaire prognose.

5.2. Niet seminoom

Stadium I:

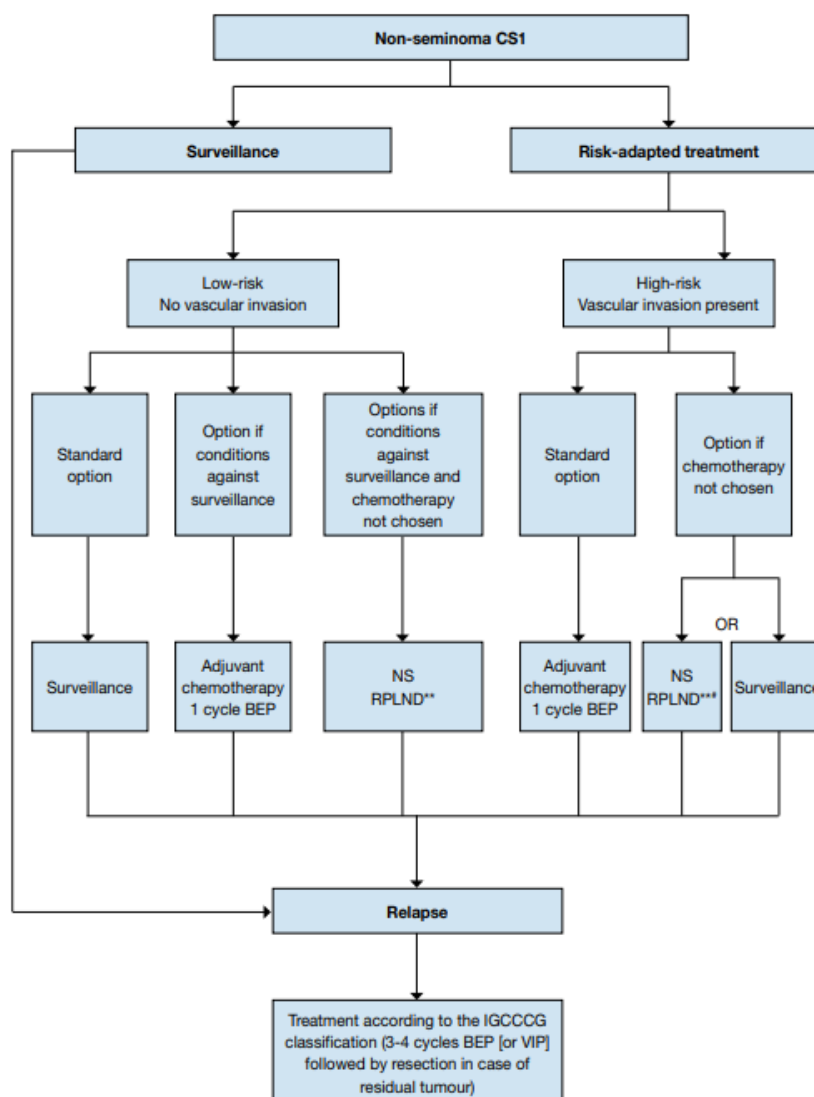
Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: De behandelingsresultaten van al behandelingen zijn gelijk met een overleving van 99%:

- active surveillance
 - adjuvante chemotherapie met 1 kuur chemotherapie
 - zenuwsparende retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLD).
1. Low-risk non-seminoma:
 - Active surveillance is de eerste optie.
 - De kans op relaps is 12 %
 - De relaps gebeurt in 54-78 % van de gevallen in het retroperitoneum en in 13-31 % van de gevallen in de longen.
 - Het beleid van waakzaam wachten is erop gericht deze metastasen zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens met chemotherapie te behandelen.
 2. High-risk non-seminoma:
 - De belangrijkste prognostische factor is de aanwezigheid van vasculaire invasie: deze patiënten hebben een risico van 48 % op het ontwikkelen van metastasen. Na behandeling met 1 cyclus BEP daalt het risico op herval naar < 5%.
 - Adjuvante chemotherapie met 1 cyclus BEP-
 - Prognose bij herval is beter na 1 cyclus BEP dan na 3 cycli BEP voor metastatische ziekte doch slechter dan bij de novo metastatische ziekte.
 3. Bij contra-indicatie voor afwachtende houding of adjuvante chemotherapie kan een zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) RPLD verricht worden in een centrum met expertise...
 4. Andere indicaties voor RPLD:
 1. Stadium I puur teratoma testis met risicofactoren (littekenreactie of calcificaties in niet-tumoraal weefsel van testis; aanwezigheid van microscopische (niet-teratoom) kiemceltumor elementen).
 2. Stadium I teratoma met maligne somatische transformatie

Vandaar: goed het orchiectomie specimen in coupes snijden om deze risicofactoren te detecteren bij stadium 1 puur teratoom.

5. Stadium IS wordt aanzien en behandeld als een stadium III! Zie ook IGCCCG-classificatie (supra). 3 cycli BEP (of 4 cycli EP) is de te verkiezen behandeling.

Figure 1: Risk-adapted treatment in patients with clinical stage I non-seminoma NSGCT [42]*



* Discuss all treatment options with individual patients, to allow them to make an informed decision as to their further care.

** In case of PS II, the rate of recurrence is higher and chemotherapy can be administered (max. 2 cycles).

Primary retroperitoneal lymph node dissection should be advised in men with post-pubertal teratoma with somatic malignant component.

BEP = cisplatin, etoposide, bleomycin; CS = clinical stage; IGCCCG = International Germ Cell Cancer Collaborative Group; NS = nerve-sparing; RLND = retroperitoneal lymph node dissection; VIP = etoposide, cisplatin, ifosfamide.

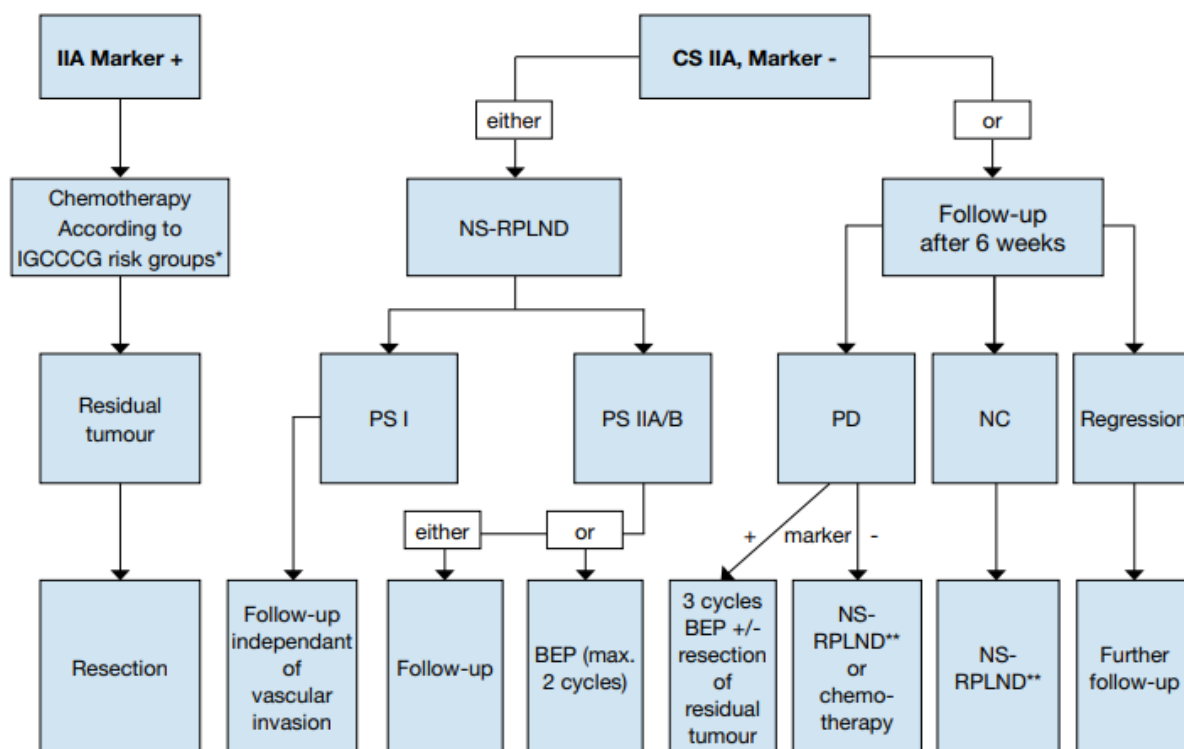
Bron stroomschema EAU guidelines 2023

Merk op: bij relapse na stadium I non seminoma testis: als tumormerkers negatief én enkel retroperitoneale klieren: RPLND verdient de voorkeur: growing teratoma syndroom?

Stadium IIA en stadium IIB:

- Zie stroomschema
- Genezingspercentage 98 %

Figure 3: Treatment options in patients with non-seminoma clinical stage IIA



* Most of the patients will be good prognostic group (BEP x3 or PE x4).

** In case of PS II A/B patient can be followed-up or receive adjuvant chemotherapy (maximum of 2 cycles).
 BEP = cisplatin, etoposide, bleomycin; NS = nerve-sparing; RPLND = retroperitoneal lymph node dissection;
 PS = pathological stage; PD = progressive disease; NC = no change.

Bron: EAU guidelines 2023

- Stadium IIA:
 - Bij normale (genormaliseerde) tumormerkers: als lymfeklieren retroperitoneaal < 2 cm: herhaal CT scan na 6-8 weken (of neem biopsie) om zeker te zijn dat het een stadium IIA is
 - Immers: 15-35 % van de patienten met stadium IIA heeft geen maligne cellen in de vergrote lymfeklieren.
 - Als het stadium IIA wordt bevestigd: chemotherapie (behalve als "speciale" histologie: cfr. stadium I teratoma supra
 - Als "speciale" histologie: RPLND. Als bij deze RPLN non-seminoma testis wordt gevonden: adjuvante chemotherapie met 1 cyclus BEP.
 - Bij verhoogde tumormerkers: 3 cycli BEP.

- Stadium IIB: 3 cycli BEP.

Stadium IIC- III:

- De behandeling bestaat uit chemotherapie BEP (of VIP, als contra-indicatie voor bleomycine (vb. bulky longmetastasen, primair mediastinaal non seminoma waarbij later nog heekunde volgt, slechte longfunctie, ...).
- Het aantal kuren wordt bepaald door de risico classificatie:
 - goede prognose 3 kuren
 - intermediaire prognose: 4 kuren.
 - slechte prognose: 4 kuren
- Tumormerkstoffen worden tijdens de behandeling minstens 1 keer per week bepaald. Daling conform de halfwaarde tijd (AFP: 5-7 dagen en bHCG 24-48 uur) reflecteert chemo-sensitiviteit van de tumor voor de gegeven therapie. Bij de eerste kuur kan een tijdelijke stijging optreden. Initiële stijging van α -FP is prognostisch ongunstig en kan reden zijn voor een vierde kuur.
- Slechte prognose:
 - 5-jaarsoverleving: 64 %
 - Na 1 cyclus BEP: nagaan wat evolutie is van de tumormerkers: gebruik maken van de GETUG risk calculator.
<https://www.gustaveroussy.fr/calculatation-tumor/NSGCT.html>
 - Als unfavorable decline: chemotherapie-schema aanpassen naar dose dense schema!
 - Betere DFS als op die manier gehandeld wordt (OS niet significant).

6. Residuele tumor:

6.1. Restlaesies na chemotherapie:

6.1.1 Seminoom

- Bij restlaesie en genormaliseerde markers dient over het verdere beleid multidisciplinair overlegd te worden
- Beeldvorming uit te voeren 8 weken na dag 21 van laatste chemotherapie.
- Een nauwkeurige follow up dmv tumormerkers en beeldvorming is noodzakelijk !
- Mogelijkheden zijn expectatief, chirurgie (en bij vitaal tumorweefsel eventueel salvage chemotherapie), radiotherapie, of combinaties. Ook na beëindiging van de chemotherapie kan de restlaesie nog kleiner worden.
- Restlaesies < 3 cm worden meestal vervolgd, zonder verdere behandeling.

- Als een restlaesie nog groter is dan 3 cm diameter wordt best een FDG-PET scan uitgevoerd: dit uit te voeren vanaf 8 weken. Als argumenten voor vitale tumor en als chirurgische resectie haalbaar lijkt wordt best geresecteerd. De kans op vitale tumor is dan 25 %. Alternatief: biopsie nemen. Een afwachterende houding met herhalen van PET scan kan ook overwogen worden...
- Indien lesie groeit dient histologisch bewijs bekomen te worden en is salvage chemotherapie noodzakelijk
- Resectie van een restlaesie van seminoom is vaak erg moeilijk en niet zonder complicaties vanwege de vaste vergroeiingen met de grote vaten. Als chirurgische resectie niet mogelijk lijkt, kan ook een verder expectatief beleid of adjuvante radiotherapie op de restlaesie overwogen worden.
- De beslissing wordt genomen op grond van grootte van de oorspronkelijke tumormassa en de situatie post-chemotherapie. Groei van laesies is reden voor aanvullende therapie.

6.1.2 Niet-seminoom

- Bij restlaesie en genormaliseerde markers dient over het verdere beleid multidisciplinair overlegd te worden
- Beeldvorming uit te voeren 6 weken na dag 1 van laatste chemotherapie.
- 2 Mogelijkheden:
 - Complete remissie (negatieve tumormerkers en residuele letsels (< 1 cm):
 - Patiënt wordt opgevolgd dmv beeldvorming en bepaling tumormerkers
 - P op herval is 9 %
 - Restlaesie ≥ 1 cm, tumormerkstoffen normaal: chirurgische exploratie en verwijdering restlaesie:
 - Mogelijkheden bij pathologisch onderzoek:
 - * Fibrose/necrose (50%): patiënt komt in follow-up.
 - * Matuur teratoom (35%): geheel verwijderd: patiënt komt in follow-up.
 - * Vitaal tumor weefsel (15%): beleid te bespreken op MOC. Als < 10 % viabel weefsel, als behorend tot goede prognose groep en als volledige resectie kan evt. afwachterende houding aangenomen worden. Anders is salvage chemotherapie (VIP, TIP, ...) te verkiezen.
 - Bij intermediaire/slechte prognose na chemotherapie:
 1. Fibrose/necrose: 36 %
 2. Teratoma: 33 %
 3. Vitaal tumorweefsel 31 %
 - Bij intermediaire/slechte prognose na HD-chemotherapie
 4. Fibrose/necrose: 36 %
 5. Matuur teratoma: 16 %
 6. Vitaal tumor weefsel 46 %
- Als de tumormerkstoffen niet genormaliseerd zijn hangt het beleid af van de snelheid van daling van de tumormerkstoffen en de restlaesies bij beeldvorming: te bespreken op het MOC.

6.2. Resectie van restlaesies na chemotherapie

- Restlaesies ≥ 1 cm na chemotherapie voor non-seminoma testis dienen chirurgisch verwijderd te worden ook als de tumormerkstoffen genormaliseerd zijn. Het gaat meestal om restlaesies in het retroperitoneum en/of in de longen. Bij letsels retroperitoneaal wordt gebruik gemaakt van de **maximale** axiale diameter: als de diameter ≥ 1 cm: resectie!! Bij randgevallen: evt 6 weken wachten: letsel kan nog spontaan afnemen tot < 1 cm.
- Het is niet goed mogelijk de histologische samenstelling van de restlaesie te voorspellen, hoewel de afwezigheid van teratoom in de primaire tumor, het volume van de tumor voor de chemotherapie, de mate van tumorreductie tijdens chemotherapie en de hoogte van de tumormerkstoffen voor de chemotherapie een indicatie kunnen geven dat het meer waarschijnlijk om fibrose/necrose gaat dan om uitgerijpt teratoom.
- Bij de resectie dienen in ieder geval alle zichtbare afwijkingen verwijderd te worden, maar verder is, zeker als de primaire tumor matuur of immatuur teratoom bevatte, resectie van alle gebieden waar vóór de chemotherapie lymfekliermetastasen zichtbaar waren op de CT-scan, aangewezen. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en de ervaring van de chirurg kan deze secundaire RPLD bij 60-80% van de patiënten zenuwsparend uitgevoerd worden.
- Indien na de resectie
 - fibrose/necrose of uitgerijpt teratoom wordt gevonden is geen verdere behandeling nodig.
 - vitale tumor wordt gevonden wordt meestal nog aanvullende chemotherapie gegeven.
- De rationale om uitgerijpt teratoom volledig te verwijderen is de verhoogde kans op verder benigne blijvend uitgroeien hiervan (groeïend teratoom) of hernieuwde maligne transformatie (testiscarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom of sarcoom). Indien er maligne transformatie is naar een sarcoom dan als chemotherapie te verkiezen: cisplatine + vb adriamycine + ifosfamide.
- De resectie van restlaesies wordt meestal 6 weken na beëindiging van de chemotherapie uitgevoerd. Als bij resectie van één van de restlaesies slechts fibrose wordt gevonden kan resectie op andere plaatsen niet nagelaten worden. De kans op een andere histologische samenstelling is 15-30%. De haalbaarheid van resecties buiten het retroperitoneum (bv. longen, mediastinum, hersenen ...) moet steeds eerst bekeken worden en eventuele risico's goed afgewogen.
- In uitzonderlijke gevallen blijven de tumormerkstoffen verhoogd, wijzend op aanwezigheid van vitale tumor, terwijl al maximale chemotherapie is gegeven. Alleen als de restlaesies volledig reseceerbaar lijken, kan gepoogd worden met salvage chirurgie alsnog een complete remissie te verkrijgen. De kans hierop is $< 20\%$.
- Indien er een relapse optreedt meer dan 2 jaar na de primaire ziekte; best heekunde overwegen evt. gevolgd door chemotherapie.
- "Late relapse": recidief > 2 jaar na CR na 3 cycli chemotherapie. 2-3 % van de gevallen. Als merker negatief: R/ heekunde. Als toch eerst chemotherapie: heekunde van residueel weefsel uitvoeren.
- Heekunde van residuele ziekte zou wordt best uitgevoerd in gespecialiseerde centra.

7. Follow-up

Er zijn geen absolute richtlijnen voor de follow-up van testiscarcinoom.

Belangrijk is de stralingsbelasting zo veel mogelijk te beperken bij deze groep patiënten die meestal een goede prognose hebben ...

De TRISST trial toonde aan dat MRI abdomen (6,18 en 36 maanden) bij stadium I seminoma testis waarvoor AS niet inferieur is dan CT abdomen in de FU.

(Na 3 jaar is kans op relaps zeer klein: <1% + T stadium met grootte is risicofactor op relaps (meer dan rete testis invasie in deze groep))

Hierbij een voorbeeld van schema voor follow-up dat kan gehanteerd worden:

7.1. Seminoma

ESMO guidelines:

Table 11: Recommended minimal follow-up for seminoma clinical stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	2 times	2 times	2 times	Once	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	-	-	-	-	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	2 times	2 times	Once at 36 months	Once at 60 months	

Table 13: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor-prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	1-2 times*	At 24 months*	Once at 60 months*	Once at 60 months*	

* In conjunction with abdominopelvic MRI/CT in case of pulmonary metastases at diagnosis.

** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.

EAU guidelines:

Table 8.1: Recommended minimal follow-up for seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	2 times	2 times	2 times	Once	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	-	-	-	-	
Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	2 times	Once at 36 months	Once at 60 months	

Table 8.3: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	*	*	*	*	

* Same time points as abdominopelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis.

** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.

7.2. Non-seminoma

ESMO guidelines:

Table 12: Recommended minimal follow-up for non-seminoma clinical stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times*	4 times	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once, in case of LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	2 times	At 24 months**	Once at 36 months***	Once at 60 months***	

* In case of high-risk (LVI+) a minority of the consensus group members recommended six times.

** In case of high-risk (LVI+) a majority of the consensus group members recommended an additional CT at eighteen months.

*** Recommended by 50% of the consensus group members.

LVI+ = Lymphovascular invasion present

Table 13: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor-prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	1-2 times*	At 24 months*	Once at 60 months*	Once at 60 months*	

* In conjunction with abdominopelvic MRI/CT in case of pulmonary metastases at diagnosis.

** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.

-> Indien er long-of mediastinale metastasen aanwezig zijn wordt ipv RX thorax low-dose CT thorax aangeraden

EAU guidelines:

Table 8.2: Recommended minimal follow-up for non-seminoma stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times**	4 times	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once, in case of LVI+	At 60 months if LVI+	

Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	At 24 months***	Once at 36 months*	Once at 60 months*	
---	---------	-----------------	--------------------	--------------------	--

* Recommended by 50% of the consensus group members.

** In case of high risk (LVI+) a minority of the consensus group members recommended six times.

*** In case of high risk (LVI+) a majority of the consensus group members recommended an additional CT at eighteen months.

Table 8.3: Recommended minimal follow-up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	*	*	*	*	

* Same time points as abdominopelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis.

** In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.

8. Bijlagen

8.1 Chemotherapie schema

Cisplatinum dag 1, 2, 3, 4, 5: 20 mg/m².

Etoposide dag 1, 2, 3, 4, 5: 100 mg/m².

Bleomycine dag 1, 8, 15: 30mg.

Dit schema is een zeer intensief schema

Bij contra-indicatie voor cisplatinum: carboplatinum (inferieur). Vandaar: als mogelijk: nierfunctie optimaliseren (vb nefrostomie).

Bij bleomycine dient veel aandacht te bestaan voor de long-toxiciteit en risico-factoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken). De maximum cumulatieve dosis is 300 mg = 300 Eenheden.

Hoge dosis chemotherapie is geen 1^e of 2^e lijnsbehandeling: wel is er een subgroep van intermediaire-slechte prognose waarbij er onvoldoende daling van tumormerkers is waarbij hoge dosis chemotherapie kan overwogen worden

Bij massieve metastasering (vb massieve longmetastasen) kan als pre-inductie-chemotherapie gestart worden met 3 dagen cisplatinum 20 mg/m² + etoposide 100 mg/m². Hierbij reductie van ARDS tot 87 % ! Deze pre-inductie-chemotherapie telt niet mee wat betreft het aantal toe te dienen cycli volgens de prognostische groepen (17). Maar een “baby-cyclus” kan ook vb 4 dagen cisplatinum 20 mg/m² zijn (cfr. Kollmannsberger, ESMO presentatie 2016). Na deze “mini-cyclus kan dan gekozen worden voor VIP (Vepesid 75 mg/m², Ifo 1200 mg/m², Platinum 20 mg/m²: 5 dagen). VIP is even efficient als BEP in deze setting maar minder longtoxiciteit (wel meer myelotoxiciteit).

PS:

*als daarenboven nierinsufficiëntie : carbo AUC 4 + etoposide 50 (100 mg/m²): 3 dagen.

*als choriocarcinoma én hoog HCG én massieve longmetastasen: CAVE: bloedingsrisico

8.2 Bijwerkingen van chemotherapie.

De korte termijn bijwerkingen van BEP chemotherapie zijn:

1. misselijkheid en braken, hetgeen met de thans beschikbare anti-emetica goed te voorkomen is;
2. haaruitval: volledig, tijdelijk. Dit herstelt 2-3 maanden na de laatste kuur;
3. beenmergonderdrukking:
 - leukopenie met verhoogde kans op infecties tijdens de behandeling, vrijwel direct herstel na voltooiing van de chemotherapie; dikwijls noodzaak aan groeifactoren.
 - thrombopenie met verhoogde kans op bloedingen. Zo nodig goed te behandelen met bloedplaatjestransfusie
 - anemie, waarvoor eventueel bloedtransfusie
 - nefrotoxiciteit, te voorkomen door ruime vochtintake (infuus) vóór, tijdens en na de toediening van chemotherapie
4. Minder vaak (zelden bij 3 kuren, met enige regelmaat bij 4 kuren) komt voor:
 - a. neurotoxiciteit: tintelend gevoel vingers en voeten.
 - in 5 % van de gevallen treedt dit op na 1^e cyclus.
 - de klachten treden soms pas op of verergeren kort na voltooiing van de chemotherapie
 - 25 %-35 % na 3 - 4 cycli BEP
 - cumulatieve cisplatinum dosis > 300 mg/m²: risico op neurotoxiciteit loopt snel op
 - als dosis cisplatinum > 500-600 mg/m²: quasi 100 %
 - vaak verdwijnt de neurotoxiciteit bijna altijd in de loop van 1-2 jaar. Niettemin wordt nog tot 20 % neurotoxiciteit gezien na 2 jaar FU.
 - (In principe) geen reden tot dosisreductie

PS: soms ook oorsuizen of gehoorsdaling, meestal eveneens tijdelijk: niettemin klaagt 20 % van de patiënten hiervan.

b. koude pijnlijke handen en voeten: Raynaud fenomeen, soms al bij matige temperatuurdaling

(handen wassen in koud water). Klachten verdwijnen meestal grotendeels na 3 kuren;

c. cardiovasculaire stoornissen: angina pectoris, myocardinfarct en TIA treden na 10 jaar 7.1 maal vaker op dan verwacht. Verder is er een frequent voorkomen van hypercholesterolaemie (79%), hypertensie (39%) (alook micro-albuminurie).

d. Bleomycine long toxiciteit:

- i. Bij patiënten met al bestaande longaandoening of intensieve sportbeoefenaars kan overwogen worden i.p.v 3 kuren BEP te kiezen voor 4 kuren EP; of ipv 4 cycli BEP kiezen voor 4 cycli VIP.
- ii. Risicofactoren:
 1. Als dosis > 300 U
 2. Als GFR < 80 ml/min
 3. Als leeftijd > 40 jaar (zeker > 70 jaar).

PS1: Als GFR 30-50 ml/min: carbo geven en geen bleomycine

PS2: roken onduidelijk als risicofactor. Wel verhoogde kans op ARDS bij heelkunde post bleomycine en bij rokers.

iii. Bij anaesthesie:

1. Restrictie van cristalloïden en O₂
- iv. Geen scuba duiken 1^e jaar na de bleomycine
- v. Therapie: cortico's: 1 mg/kg (minstens 1 maand)

J. M. O'Sullivan, R. A. Huddart, A. R. Norman et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Annals of Oncology* 14: 91–96,

f. fertiliteitsstoornissen: verminderde vruchtbaarheid op korte en lange termijn. Contraceptie tijdens chemotherapie tot 6 maanden nadien is aangewezen (teratogeniciteit)

g. Trombo-embolische fenomenen: verhoogd risico op DVT en LE tijdens en 1^e jaar na BEP: eventueel LMWH overwegen als poor-risk , retroperitoneale klieren > 3,5 cm en stadium III. Liefst geen port-a-caths of PICC catheters gebruiken.

8.3 Bijwerkingen van radiotherapie

- De acute toxiciteit bestaat met name uit beperkte gastro-intestinale bezwaren. Deze acute bijwerkingen zijn zelf-limiterend en goed medicamenteus te onderdrukken.
- Late toxiciteit is zeer zeldzaam en bestaat uit peptische ulcera en secundaire tumoren .

8.4 Bijwerkingen van chirurgie

- De belangrijkste bijwerking van de retroperitoneale lymfeklierdissectie is de kans op anejaculatie door beschadiging van de sympathische zenuwvezels, met als gevolg infertiliteit. Bij primaire RPLD is de kans hierop < 10% in ervaren handen.
- RLPD na chemotherapie kan bij 60 - 80% op zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) wijze plaatsvinden, afhankelijk van de grootte, de localisatie en de histologie van de restlaesies.
- De ervaring van de chirurg met de zenuwsparende techniek is hier essentieel en een argument voor centralisatie van de RPLD.

8.5 Tumormerkers

- α -foetoproteïne, β -HCG en LDH
- α -FP, β -HCG: gestegen bij 80-85 % van non-seminoma's; β -HCG in 20 % van seminoma's gestegen (gevorderde ziekte) en α -FP niet gestegen in pure seminoma's.
- β -HCG:
 - gestegen bij niet-seminoma's: >> puur of gemengd embryonaal carcinoom of choriocarcinoom
 - gestegen bij seminoma's: >>> met niet-seminomateuze kenmerken of met syncytiotrofoblastaire cellen.
- β -HCG kan vals positief zijn:
 - hypogonadisme tgv. chemoR/: testosteron bepalen
 - marihuana
- α -FP
 - gestegen bij niet-seminoma's: >> Yolk sac tumoren en > embryonaal carcinoma's
 - niet gestegen bij seminoma's: zo toch gestegen: vooral tgv niet-seminoma componenten of levermetastasen
- α -FP kan vals verhoogd zijn:
 - HCC
 - Leverschade (drugs, alcohol, cirrose, hepatitis); pas op: door vb. ifosfamide kan er leverschade ontstaan en kan α -FP stijgen !
- LDH:
 - Gestegen in 30-80 % pure seminoma's
 - Gestegen in 60 % niet-seminoma's
 - Onafhankelijke prognostische merker bij gevorderde seminoma's
- Vuistregel:
 - A-FP : moet met 10-voud verminderen of normaliseren 25-30 dagen na start R/
 - β -HCG: moet met 10-voud verminderen of normaliseren 2 weken na start R/
- Bij actieve chemotherapie: moeten bij elke cyclus op d1 bepaald worden (anders vals verhoogd tgv necrotische cellen)
- Na curatieve orchidectomie voor stadium I:
 - Wekelijks tot normalisatie of plateau
- Indien er stijging is van tumormerker, zelfs als beeldvorming geen progressie aantoont, dient salvage therapie opgestart te worden
- Tumormerkers moeten dalen rekening houdend met hun half-leven (α FP: 4-5 dagen; β -HCG: 18-36 uur). Vb. als na orchidectomie er geen navenante daling optreedt van de tumormerkers zijn er wellicht occulte meta's aanwezig !
- Vooral de daling gedurende de eerste 2 cycli is van prognostisch belang.
- Als na chemotherapie tumormerkers op laag plateau blijven na 4 cycli chemotherapie moeten deze goed gevolgd worden. Als mogelijk, dient resectie van alle residuele letsels te gebeuren. Als tumormerkers stijgen: salvage chemotherapie
- Als tumormerkers dalen maar metastasen groeien moet aan een "growing teratoma syndrome" gedacht worden. Complete resectie is dan noodzakelijk na het be-eindigen van de chemotherapie. Enkel bij snelle radiologische progressie dient snelle heekunde overwogen te worden.

8.6 Heelkundige aanpak van primaire tumor:

- inguinale orchiectomie is de standaard
- vermijden van “scrotal violation” (biopsie)
- vriescoupe is toegelaten bij twijfelgevallen (vb kleine tumoren)
- partiële orchiectomie is toegestaan als:
 - synchrone bilaterale tumoren
 - metachrone contralaterale tumoren
 - tumor in solitaire testis en voldoende endocriene functie
 - contralaterale atrofie testis.

8.7 Hersenmetastasen

- Steeds als poor prognosis te beschouwen !
- Kan bij primaire diagnose aanwezig zijn (vooral als er uitgebreide supradiafragmatische ziekte is, bij primaire mediastinale kiemceltumor, bij viscerale metastasen, bij torenhoge beta-HCG, bij symptomen). Kan ook ontstaan in latere fase (bij poor-prognose patienten: vooral de eerste 2 jaar na diagnose).
- Therapie:
 - 1^e keuze: chemotherapie (platinum based) ! Indien relapse: HD chemotherapie.
 - Radiotherapie: enkel stereotactisch (nooit WBRT) (vb post chemotherapie).
 - Heelkunde: in ge-isoleerde gevallen (vb post-chemotherapie).
- CAVE: bloedingen bij choriocarcinoma !

8.8 Salvage chemotherapie

- Steeds triplet met minstens platinum + ifosfamide
- Meestal VIP, VeIP of TIP.
- Enkele voorbeelden (cfr. tabel)

Table 2. First-salvage regimens for CDCT and HDCT [104, 234, 235]		
CDCT regimens		
VIP/PEI		Four cycles, repeat every 3 weeks
Cisplatin	20 mg/m ²	Days 1–5
Etoposide	100 mg/m ²	Days 1–5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Days 1–5
TIP		Four cycles, repeat cycle every 3 weeks
Paclitaxel	250 mg/m ²	Day 1
Cisplatin	25 mg/m ²	Days 2–5
Ifosfamide	1.5 g/m ²	Days 2–5
HDCT regimens		
TI-CE		Two TI cycles to be repeated after 2 weeks
Paclitaxel	200 mg/m ²	Day 1
Ifosfamide	2 g/m ²	Days 2–4
Followed by:		Three CE cycles to be repeated after 3 weeks
Carboplatin	AUC 8	Days 1–3
Etoposide	400 mg/m ²	Days 1–3
VIP-CE		One VIP cycle
Cisplatin	20 mg/m ²	Days 1–5
Etoposide	100 mg/m ²	Days 1–5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Days 1–5
Followed by:		Three CE cycles to be repeated after 3 weeks
Carboplatin	500 mg/m ²	Days 1–3
Etoposide	500 mg/m ²	Days 1–3
Indiana-CE		Two cycles to be repeated after haematopoietic recovery
Carboplatin	700 mg/m ²	Days 1–3
Etoposide	750 mg/m ²	Days 1–3

AUC, area under the curve; CDCT, conventional-dose chemotherapy; CE, carboplatin/etoposide; HDCT, high-dose chemotherapy; TI, paclitaxel/ifosfamide; TIP, paclitaxel/ifosfamide/cisplatin; VIP/PEI, etoposide/ifosfamide/cisplatin.

9. Referenties

- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al; ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v140-6
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R. et al; ESMO Guidelines Working Group. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v147-54
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomised trial. *Lancet* 366:293–300.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty SP et al. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Abstr 1).
- Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, et al. (2011) Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: Mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214) *J Clin Oncol* 29:957–962

- Aparicio J, Germ JR, Garcia del Muro X et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. A, Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8717-23.
- Schoffski P, Höhn N, Kowalski R, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):5050.
- Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. . Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group, *J Clin Oncol* , 2011, vol. 29 (pg. 719-725)
- Chevreau, C., et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol*, 2004. 46: 209.
- Albers, P., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008.
- Tandstad, T., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2122.
- Tandstad, T., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*, 2014.
- Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW et al. Long-Term Follow-Up of Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients With Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Is a Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Needed After Complete Remission? *JCO* Feb 1, 2010:531-536
- Kondagunta G.V, Bacik J, Donadio A et al. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:6549-6555.
- Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R. et al. Viable Malignant Cells After Primary Chemotherapy for Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Role of Postsurgery Chemotherapy—Results From an International Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10) 2647-2657
- Massard C, Plantade A, Gross-Goupil. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Annals of Oncology* 21: 1585–1588, 2010
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V et al. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:897. Epub 2015 11 11.
- Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997; 9(4): 207-2092.
- Anonymous. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594-603
- Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-1694

- Serdar L, Canyilmaz E, Topcu TO et al. Adjuvant radiotherapy in stage 1 seminoma: evaluation of prognostic factors and results of survival. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(2): 313–318.
- Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28(8): 513–521. Giannatempo P, Greco T, Mariani L et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015; 26(4): 657–668
- Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the -SWENOTECA experience. *Andrology* 2015; 3(1): 102–110.
- Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2122–2128.
- Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2966–2972.
- Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 464–467.
- Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 317(23): 1433–1438.
- Fizazi K, Culine S, Kramar A et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3868–3876.
- Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstract 4504.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2277–2284.
- Alsyouf Muhannad, Daneshmand Siamak. Clinical stage II seminoma: management options. *World J Urol* 2022 Feb;40 (2): 343-348.
- Heinzelbecker Julia et al. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. *World J Urol* 2022; 40 (12): 2829-2841.
- Clasen Johannes, Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *CO* , 2003 Mar 15; 21 (6): 1101-6.

Niercarcinoom (versie 2023)

1. Inleiding

- * Renale cel carcinomen maken 80-85 % uit van de renale tumoren (zie ook Hoofdstuk 3).
 - Transitioneel cel carcinoma van het pyelum komt voor in 8 % van de niertumoren (cfr hoofdstuk blaastumoren).
 - Oncoytomen, sarcomen en collecting duct tumoren (Bellini) zijn zeldzaam.
- * RCC omvat 5 % van alle mannelijke maligniteiten en 3 % van alle vrouwelijke maligniteiten.
- * In deze uiteenzetting bespreken we vooral klassieke renale cel carcinomen (vooral heldercellig type)
- * Risicofactoren: roken, obesitas, AHT, toxische stoffen (asbest, tri-chloor-ethyleen, ...), verworven cystische ziekte na (alsook bij) dialyse patienten (minder agressief verloop dan), tuberous sclerose complex en niertransplantatie
- * 2-3 % van de RCC zijn erfelijk: VHL (heldercellig RCC), hereditair papillair carcinoom (papillair type 1 RCC), syndroom van Reed (papillair type 2 RCC), Birt-Hogg-Dubé syndroom (vaak chromofoob maar alle varianten mogelijk), ...

2. Diagnostiek

- * KO + Karnofsky en WHO score.
- * Navragen paraneoplastische syndromen (vb Stauffer's syndroom: cholestase zonder tumorale infiltratie in lever, koorts, erythrocytosis, ...)
- * Labo met minstens hemoglobine, WBC (met lymfocyten en neutrofielen), trombocyten, alkalische fosfatase (AF), LDH, serum calcium, albumine, creatinine, CRP
- * RX thorax bij stadium I; vanaf stadium II: low dose CT thorax
- * Primaire diagnose dmv CT abdomen en in geselecteerde cases MRI:
 - Bij kleine tumoren (tumor < 3 cm) en complexe cysten is NMR beter in de differentieel diagnostiek.
 - NMR biedt ook een meerwaarde voor gedetailleerd in beeld brengen van trombozes in veneus systeem.
 - MRI is accurater bij complexe renale cysten Bosniak 2F en hoger
 - MRI indien contrast allergie, zwangerschap en eventueel bij jonge mensen (stralingsrisico)
- * Botscan indien AF gestegen of indien aanwezigheid van botpijnen.
- * FDG PET-CT: overwegen bij agressieve ziekte (hogere sensitiviteit voor detectie metastasen).
- * Biopsie niet zinvol voor cystische tumoren; moet wel overwogen worden indien geen heelkunde (active surveillance) wordt voorzien bij jonge mensen of indien het microscopisch onderzoek noodzakelijk is voor systemische of ablatieve therapie-en.

2.1 Bosniak tumoren

- > 1,2, 2f: active surveillance
- > 3,4: behandelen zoals een renaal cel carcinoom

Table 5.1: Bosniak classification of renal cysts [134]

Bosniak category	Features	Work-up
I	Simple benign cyst with a hairline-thin wall without septa, calcification, or solid components. Same density as water and does not enhance with contrast medium.	Benign
II	Benign cyst that may contain a few hairline-thin septa. Fine calcification may be present in the wall or septa. Uniformly high-attenuation lesions < 3 cm in size, with sharp margins without enhancement.	Benign
IIF	These may contain more hairline-thin septa. Minimal enhancement of a hairline-thin septum or wall. Minimal thickening of the septa or wall. The cyst may contain calcification, which may be nodular and thick, with no contrast enhancement. No enhancing soft-tissue elements. This category also includes totally intra-renal, non-enhancing, high attenuation renal lesions $\geq$ 3 cm. Generally well-margined.	Follow-up, up to five years. Some are malignant.
III	These are indeterminate cystic masses with thickened irregular walls or septa with enhancement.	Surgery or active surveillance – see Chapter 7. Over 50% are malignant.
IV	Clearly malignant containing enhancing soft-tissue components.	Surgery. Most are malignant.

2.2 Genetisch nazicht

5.5 Summary of evidence and recommendations for genetic assessment of RCC

Summary of evidence	LE
Hereditary kidney cancer is thought to account for 5–8% of all kidney cancer cases, though that number is likely an underestimate.	3
In case of renal cancer, if patient's age is 46 years or younger, and/or with bilateral or multifocal tumours and/or with a first- or second-degree relative with RCC and/or with a close blood relative with a known pathogenic variant and/or with specific histologic characteristics (see text), the risk of hereditary cancer is significantly higher.	3
Hereditary RCC detection has unique implications for decision-making and follow-up.	3

Recommendations	Strength rating
Perform a genetic evaluation in patients aged $\leq$ 46 years, with bilateral or multifocal tumours and/or a first- or second-degree relative with RCC and/or a close blood relative with a known pathogenic variant and/or specific histologic characteristics which suggest the presence of a hereditary form of RCC.	Strong
Refer patients to a cancer geneticist or to a Comprehensive Clinical Care Centre in case of suspected hereditary RCC.	Strong

3. Anatomopathologische classificatie

WHO classification of renal tumours 2022

1. Renal Cell Tumours

01.I Clear cell renal tumours

Clear cell RCC

Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential

01.II Papillary renal tumours

Papillary adenoma

Papillary RCC

01.III Oncocytic and chromophobe renal tumours

Oncocytoma of the kidney

Chromophobe RCC

Other oncocytic tumours of the kidney

01.IV Collecting duct tumours

Collecting duct carcinoma

01.V Other renal tumours

Clear cell papillary renal cell tumour

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma

Tubulocystic RCC

Acquired cystic disease-associated RCC

Eosinophilic solid and cystic (ESC) RCC

RCC NOS (Not Otherwise Specified)

01.VI Molecularly defined renal tumours

TFE3-rearranged RCCs

TFEB-altered RCC (*TFEB*-rearranged RCC and *TFEB* amplified RCC)

ELOC (formerly *TCEB1*)-mutated RCC

Fumarate hydratase-deficient RCC

Succinate dehydrogenase-deficient RCC

ALK-rearranged RCCs

SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma

2. Metanephric tumours

Metanephric adenoma

Metanephric adenofibroma

Metanephric stromal tumour

3. Mixed epithelial and stromal tumour family

Mixed epithelial and stromal tumour

Adult cystic nephroma

4. Renal mesenchymal tumours

04.I Adult renal mesenchymal tumours

Classic angiomyolipoma/PEComa of the kidney

Epithelioid angiomyolipoma/epithelioid PEComa of the kidney

Renal haemangioblastoma

- Juxtaglomerular cell tumour
- Renomedullary interstitial cell tumour
- 04.IIPaediatic renal mesenchymal tumours
 - Ossifying renal tumour of infancy
 - Congenial mesoblastic nephroma
 - Rhabdoid tumour of kidney
 - Clear cell sarcoma of kidney
- 5. Embryonal neoplasms of the kidney
 - Nephroblastic tumours
 - Nephrogenic rests
 - Paediatic cystic nephroma
 - Cystic partially differentiated nephroblastoma
 - Nephroblastoma
- 6. Miscellaneous tumours
 - Germ cell tumours of the kidney

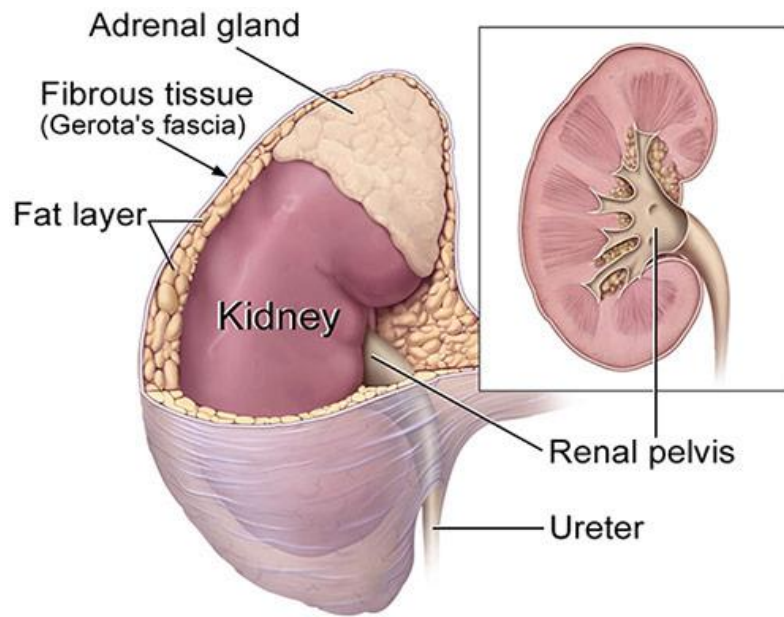
4. Staging

4.1 TNM classificatie:

https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/kidney-treatment-pdq#section/_7

TNM	Involvement	Extent of Disease	Anatomic Stage / Prognostic Groups
TX	Primary not involved		I T1 N0 M0
T1	≤ 7 cm	limited to kidney	II T2 N0 M0
T1a	≤ 4 cm		III T1 or T2, N1 M0
T1b	≥ 4 cm		III T3 N0 or N1 M0
T2	> 7 cm	limited to kidney	IV T4 Any N M0
T2a	> 7 cm to ≤ 10 cm		IV Any T Any N M1
T2b	> 10 cm		
T3	into major veins or perinephric tissues	not beyond Gerota's fascia	
T3a	in renal vein or renal sinus fat	not beyond Gerota's fascia	
T3b	into vena cava	below diaphragm	
T3c	into vena cava	above diaphragm	
T4	invasion beyond Gerota's Fascia	including contiguous extensions & into ipsilateral adrenal gland	
Regional			
NX	Regional lymph not assessed		
N0	No lymph involvement		
N1	Regional lymph involvement		
Distant Metastases			
M0	No distant metastases		
M1	Distant metastases		

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



4.2 Prognostische modellen:

Table 6.3: Prognostic models for localised RCC

Prognostic model	Subtype*	Risk factors/prognostic factors
UISS** [252]	All	1. ECOG PS 2. T classification 3. N classification (N+ classified as metastatic) 4. Grade T1N0M0G1-2, ECOG PS 0: low-risk disease T3N0M0G2-4, ECOG PS ≥ 1 OR T4N0M0: high-risk disease Any other N0M0: intermediate-risk disease
Leibovich score/model 2003 [243]	CC	1. T classification (pT1a: 0, pT1b: 1, pT2:3, pT3-4: 4 points) 2. N classification (pNx/N0: 0, pN+: 2 points) 3. Tumour size (< 10 cm: 0, ≥ 10 cm: 1 point) 4. Grade (G1-2: 0, G3: 1, G4: 3 points) 5. Tumour necrosis (absent: 0, present: 1 point) 0-2 points: low-risk disease 3-5 points: intermediate-risk disease 6 or more points: high-risk disease
Leibovich score/model 2018 [253]	CC, P, CH	ccRCC • Progression (9 factors): constitutional symptoms, grade, tumour necrosis, sarcomatoid features, tumour size, perinephric or sinus fat invasion, tumour thrombus level, extension beyond kidney, nodal involvement. • Cancer-specific survival (12 factors): age, ECOG PS, constitutional symptoms, adrenalectomy, surgical margins, grade, tumour necrosis, sarcomatoid features, tumour size, perinephric or sinus fat invasion, tumour thrombus, nodal involvement. • No risk groups/prognostic groups. pRCC • Low risk (group 1): grade 1-2, no fat invasion, no tumour thrombus. • Intermediate risk (group 2): grade 3, no fat invasion, no tumour thrombus. • High risk (group 3): grade 4 or fat invasion or any level tumour thrombus. chRCC • Low risk (group 1): no fat invasion, no sarcomatoid differentiation, no nodal involvement. • Intermediate risk (group 2): fat invasion and no sarcomatoid differentiation and no nodal involvement. • High risk (group 3): sarcomatoid differentiation or nodal involvement.
VENUSS score/model*** [196, 254]	P	1. T classification (pT1: 0, pT2: 1, pT3-4: 2 points) 2. N classification (pNx/pN0: 0, pN1: 3 points) 3. Tumour size (≤ 4 cm: 0, > 4 cm: 2 points) 4. Grade (G1/2: 0, G3/4: 2 points) 5. Tumour thrombus (absent: 0, present: 2 points) 0-2 points: low-risk disease 3-5 points: intermediate-risk disease 6 or more points: high-risk disease
GRANT score/model**** [255]	All	1. Age > 60 years 2. T classification = T3b, pT3c or pT4 3. N classification = pN1 4. (Fuhrman) grade = G3 or G4 0-1 factors: favourable-risk disease 2 or more factors: unfavourable-risk disease

* ccRCC = clear-cell RCC; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; pRCC = papillary RCC; chRCC = chromophobe RCC; PS = performance status.

** University of California Integrated Staging system. Available at <https://www.mdcalc.com/ucla-integratedstaging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-rcc>.

*** Venous extension, Nuclear grade, Size, Stage. Available at <https://www.evidencio.com/models/show/2369>.

**** Grade, Age, Nodes and Tumour.

Table 6.4: Prognostic models for metastatic RCC

Prognostic model	Subtype	Risk factors/prognostic factors
MSKCC [256]**	All	1. Karnofsky PS [257]* < 80% 2. Interval from diagnosis to systemic treatment < 1 year 3. Haemoglobin < lower limit of normal 4. Corrected calcium >10 mg/dL/> 2.5 mmol/L 5. LDH > 1.5x upper limit of normal 0 factors: favourable-risk disease 1–2 factors: intermediate-risk disease 3–5 factors: poor-risk disease
IMDC [258]***	All	1. Karnofsky PS [257]* < 80% 2. Interval from diagnosis to treatment < 1 year 3. Haemoglobin < lower limit of normal 4. Corrected calcium > upper limit of normal (i.e., > 10.2 mg/dL) 5. Neutrophil count > upper limit of normal (i.e., > 7.0×10⁹/L) 6. Platelet count > upper limit of normal (i.e., > 400,000) 0 factors: favourable-risk disease 1–2 factors: intermediate-risk disease 3–6 factors: poor-risk disease

IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; LDH = lactate dehydrogenase;
MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PS = performance status.

* Karnofsky performance status calculator: <https://www.thecalculator.co/health/Karnofsky-Score-forPerformance-Status-Calculator-961.html>.

** MSKCC: <https://www.mdcalc.com/memorial-sloan-kettering-cancer-center-mskcc-motzer-scoreetastaticrenal-cell-carcinoma-rcc>.

*** IMDC: <https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc>.

PS: neutrofielen/lymfocyten ratio: als > 3: slechtere prognose (als ≤ 3: betere prognose).

5. Behandeling

5.1. Stadium I

* Partiële nefrectomie (open of robot) overwegen zo technisch mogelijk

* AS als letsel T1a en frêle oudere patient met ernstige co-morbiditeit

PS: small renal mass (≤ **4 cm**):

- 79 % zijn toch RCC, 21 % benigne
- vanaf 3 cm, meer kans op agressiviteit
- doe een core biopsie: maar als "oncocytoma": 18 % ervan bevat chromofoob RCC !

- RFA als:
 - biopsie gebeurd
 - ≤ 3 cm (corticaal)
 - comorbiditeit
 - oudere patient
 - unieke nier, ingekrompen nierfunctie, erfelijke RCC, multiële bilaterale tumoren.

5.2. Stadium II, III

-Radical nefrectomie

-Eventuele partiële nefrectomie indien unieke nier, nierinsufficiëntie, kleine (T1) unilaterale (bilaterale) tumoren, multiële primaire tumoren (familiale predispositie)

-Adjuvante systemische therapie ovv pembrolizumab

- Te overwegen* bij intermediair of hoog-risico ccRCC (volgens criteria van de Keynote-564 studie)
 - Intermediair: pT2 G4 of sarcomatoid, N0 M0 of pT3 (elke graad) N0 M0
 - Hoog risico: pT4 (elke graad) N0 M0 of bij N+ M0
- Start binnen 12 weken na heekunde
- Gedurende 1 jaar
- Standaard bij M1 NED ('no evidence of disease') populatie (dus na metastasectomie bij oligogemetastaseerde ziekte, minder dan 1 jaar post-nefrectomie) – ESMO guidelines

*(*te bespreken met patiënt gezien immature OS data en verschillende negatieve studies met andere immunotherapie adjuvant – weak recommendation volgens EAU guidelines)*

PS:

- neo-adjuvante systemische therapie is niet standard of care. Enkel in gereserveerde gevallen kan dit overwogen worden: te bespreken op het MOC.

5.3. Stadium IV

5.3.1 Heekunde:

* Indicatie nefrectomie:

- Upfront: vooral bij patienten met weinig metastatisch volume (vb. als > 90 % van het totale tumorvolume wordt weggenomen), goede PS, good (tot intermediair) risico profiel waarbij nadien observatie zal voorgesteld worden. Bij good risk patienten ook volledige resectie van alle zichtbare meta's zo mogelijk te overwegen.
- In latere fase bij lokale symptomen of bijna complete remissie na systemische therapie.

PS: Nefrectomie bij synchrone metastasen heeft geen zin heeft als er > 3 prognostische "IMDC"-factoren (=poor prognosis) aanwezig zijn (ASCO GU, Heng et al). Kan nog overwogen worden indien primaire tumor symptomatisch is.

* Metastasectomie van reseceerbare letsels: te bespreken op het MOC

→ indien beperkte niet-reseceerbare metastatische letsels : expectatio in kader van mogelijke

langdurige stabilisatie mits strikte follow-up.

→ bij oligogemetastaseerde ziekte en na metastasectomie met NED: adjuvant pembrolizumab gedurende 1 jaar (cfr stadium II, III).

5.3.2 Systemische behandeling voor heldercellig renaal cel carcinoma

5.3.2.1 Eerste lijn therapie gemetastaseerde ziekte

De combinatie *TKI + IO* dient zeker overwogen te worden in 1^e lijn over alle risicogroepen.

*"Good" prognosis:

Axitinib + Pembrolizumab/Avelumab -> voorkeur pembrolizumab gezien geen OS data met avelumab cfr ESMO guidelines)

Cabozantinib + nivolumab

(Lenvatinib + pembrolizumab -> enkel FDA goedgekeurd, niet EMA)

Sunitinib (Sutent®)

Pazopanib (Votrient®)

Interferon + bevacizumab (Roferon® + Avastin®)

Tivozanib

*"Intermediate en Poor-prognosis":

Nivolumab + Ipilimumab

Axitinib + Pembrolizumab/Avelumab -> voorkeur pembrolizumab gezien geen OS data met avelumab cfr ESMO)

Cabozantinib + nivolumab

(Lenvatinib + pembrolizumab -> enkel FDA goedgekeurd, niet EMA)

Als immuuntherapie niet mogelijk: **Cabozantinib**

Prognoses:

IMDC-criteria die wel gebaseerd zijn op target-therapy:

- Karnofsky Score < 80 %
- Gecorrigeerd calcium > normale waarde
- Hb < normaal waarde
- Minder dan 1 jaar tussen het tijdstip van de initiële diagnose van het renaal cel carcinoma en het opstarten van de systemische behandeling.
- Neutrofielen aantal > normale waarde
- Thrombocyten > normale waarde

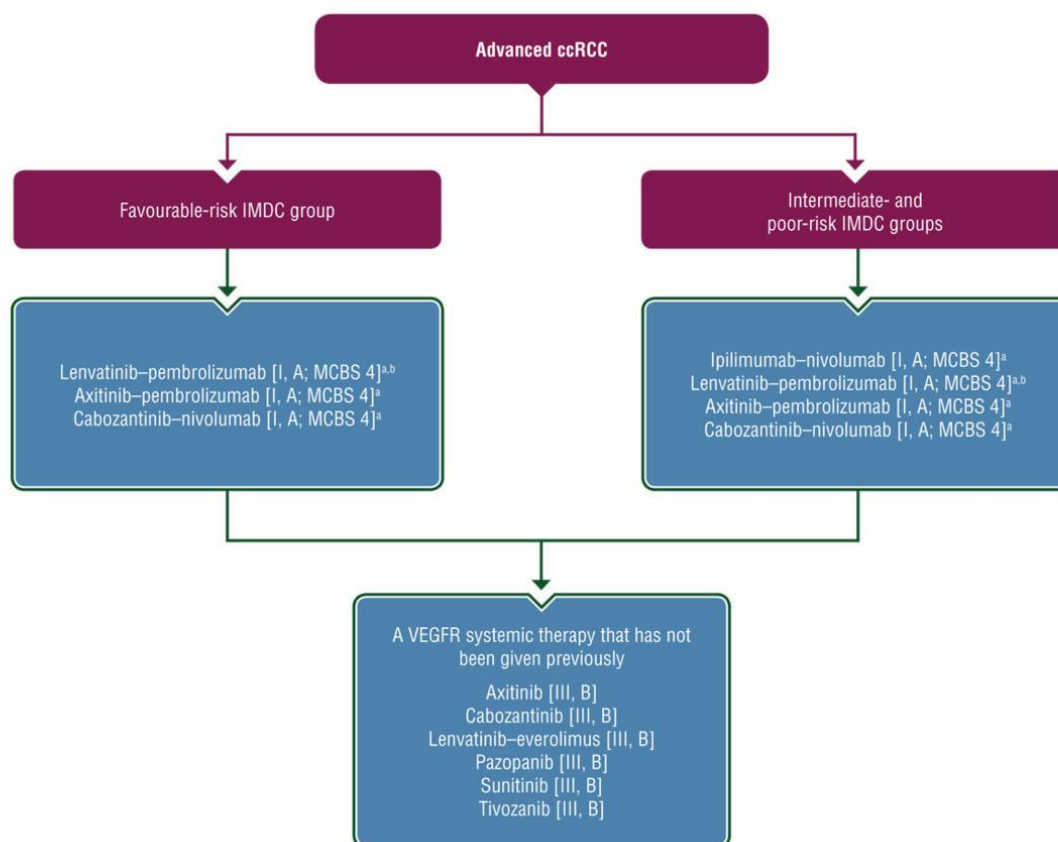
Volgens deze "Heng criteria" behoren patiënten met 0 factoren tot de "good prognosis groep", die met 1-2 tot de "intermediate prognosis group" en die met 3-6 tot de "poor prognosis group".

Table 5. Median overall survival estimates in first- and second-line according to IMDC risk groups.

Number of risk factors	Risk category	First-line [8] median OS (months)	Second-line [9] median OS (months)
0	Favourable	43.2	35.3
1-2	Intermediate	22.5	16.6
3-6	Unfavourable	7.8	5.4

IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium; OS, overall survival; RCC, renal cell carcinoma.

ESMO guidelines:



Keuze van therapie in eerste lijn? Mogelijke zaken om rekening mee te houden (expert opinion – Prof. Schmidinger):

- *Inflammatoir type RCC: voorkeur voor TKI + IO*
- *Zo snelle respons nodig is door bijvoorbeeld bepaalde locatie van metastase (zoals botmeta met mogelijke druk op ruggenmerg): voorkeur voor nivo+cabo of len+pemb (gezien snelle respons en minder kans op pseudoprogressie)*
- *Jonge patiënt: voorkeur voor nivo+ipi gezien hoge kans op CR en lange DoR of len+pemb gezien hier hoogste kans op CR maar minder lange Dor dan IO+IO*
- *Oudere patiënt (80+): hogere kans op irAE door leeftijdsgerelateerde sarcopenie met daardoor hogere interstitieel bloedvolume en bijgevolg hogere distributie van IO + mogelijk ook hogere kans op hyperprogressie*
- *Hersenmeta's waarbij geen lokale therapie mogelijk is: voorkeur voor cabo (enige molecule die tot nu toe effect aangetoond heeft bij hersenmeta's)*
- *Bijwerkingsprofiel: indruk dat nivo+cabo minder toxisch is dan pembro+axi (zeker wat betreft hepatotoxiciteit). Ook Nivo+cabo overwogen bij high volume disease gezien hoge ORR (post-ASCO 22)*

5.3.2.2 Tweede lijntherapie gemetastaseerde ziekte

Na immuuntherapie

*Weinig wetenschappelijk data

- *Meerdere TKI's mogelijk: vb. sunitinib, axitinib, pazopanib
- *Cabozantinib

Na TKI

- *Nivolumab
- *Cabozantinib

NB: 1. beslissingen ivm opstarten molecules voor systemische therapie dienen steeds op het MOC urologische oncologie besproken te worden

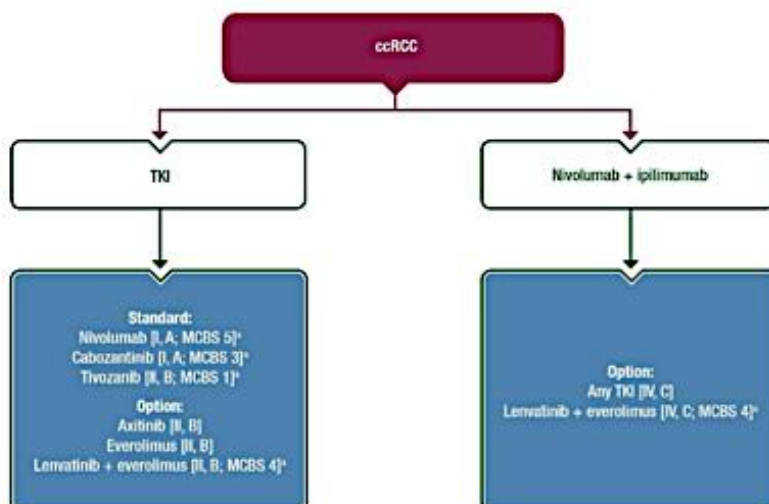
2. de combinatie-therapie bevacizumab (Avastin®) + interferon (Roferon®) is slechts beschikbaar via strikte en beperkte terugbetalingsvoorwaarden

3. mTOR inhibitoren (everolimus) geven een zeer lage response rate.

4. Sorafenib (Nexavar®): geeft weinig meerwaarde en vooral veel toxiciteit.

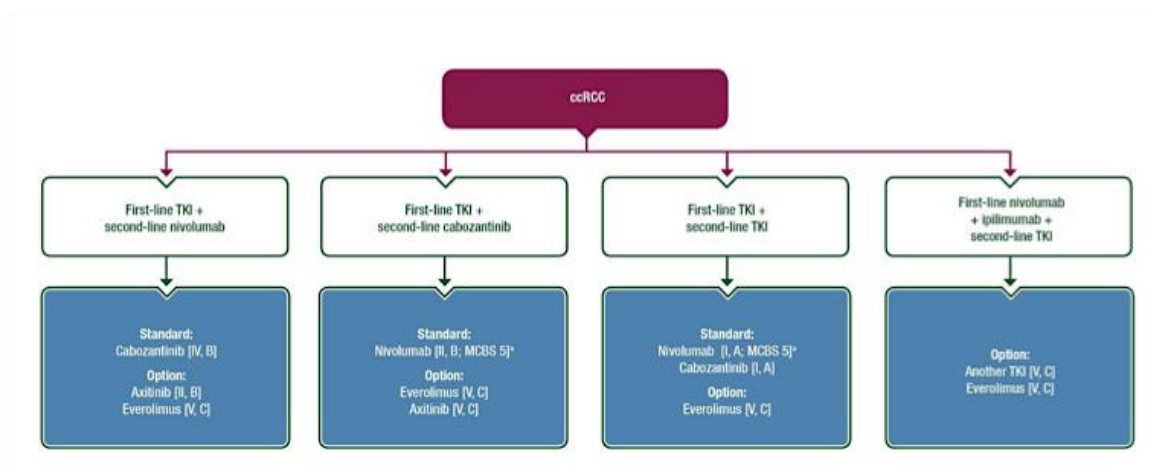
5. Renaal cel carcinoma is niet chemo-gevoelig: chemotherapie heeft dus geen zin bij deze patiënten.

ESMO guidelines:



5.3.2.3 Derde lijntherapie gemetastaseerde ziekte

ESMO guidelines:



5.3.3 Radiotherapie

5.3.3.1 Lokale behandeling

Renaal cel carcinoma wordt gecatalogiseerd als een minder radiotherapeutisch-gevoelige tumor (geldt niet voor renal medullary carcinoma). Er zijn wel meer en meer gegevens dat de relatieve radioresistentie van RCC kan overwonnen worden door het gebruik van hogere dosis per fractie. Er is momenteel geen evidentie om radiotherapie neo-en adjuvant te gaan gebruiken in de aanpak van RCC.

Bij patiënten bij wie chirurgie niet aan de orde is oww slechte PS of comorbiditeit kan SBRT een alternatief zijn indien andere lokale behandelingen zoals RFS, cryo- of microwave ablatie niet geschikt zijn. Moderne image-guided RT technieken (4DCT met abdominale compressie oa ook) zijn nodig om in dat geval een hoge biologische dosis toe te dienen (SBRT, VMAT). Fractionatieschema's variëren van 1 fractie 26 Gy, tot 3x 14 Gy of 5x 8Gy ifv OAR.

Een review door Correa et al (Eur Urol Focus 2019) over SBRT voor primaire niercelcarcinomen toonde aan dat bestraling veilig en werkzaam is. Dit gaat gepaard met weinig bijwerkingen en er is slechts een bescheiden impact op de nierfunctie (daling max 10%).

Recent werd dit bevestigd door prospectieve data ovm IROCK (*International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney*) in een oudere -niet opereerbare ptn cohort (IJROBAP 2020).

Belangrijk gegeven is dat binnen 12 maanden na SBRT de tumor kan groeien met nadien krimpen met necrose in de tumor.

Voor niet-chirurgische ptn met tumoren groter dan 4cm (RFA kan niet) is SBRT de standaardbehandeling.

5.3.3.2 Metastatische setting

Zowel conventionele als stereotactische radiotherapie kunnen gebruikt worden om 1 of multiple metastasen te behandelen zowel voor lokale controle als symptoomcontrole. Er is meer en meer gebruik van RT vnl SBRT in synchrone of metachrone oligometastatische mRCC zowel bij diagnose maar ook bij oligoprogressie of mixed respons met immuno/targeted therapie.

Cave: Patiënten met hersenmetastasen worden preferentieel behandeld met chirurgie of radiotherapie (SRS) voorafgaand aan de start van systemische therapie met VEGF inhibitoren of immunotherapie oww potentieel bloedingsrisico bij onbehandelde tumoren.

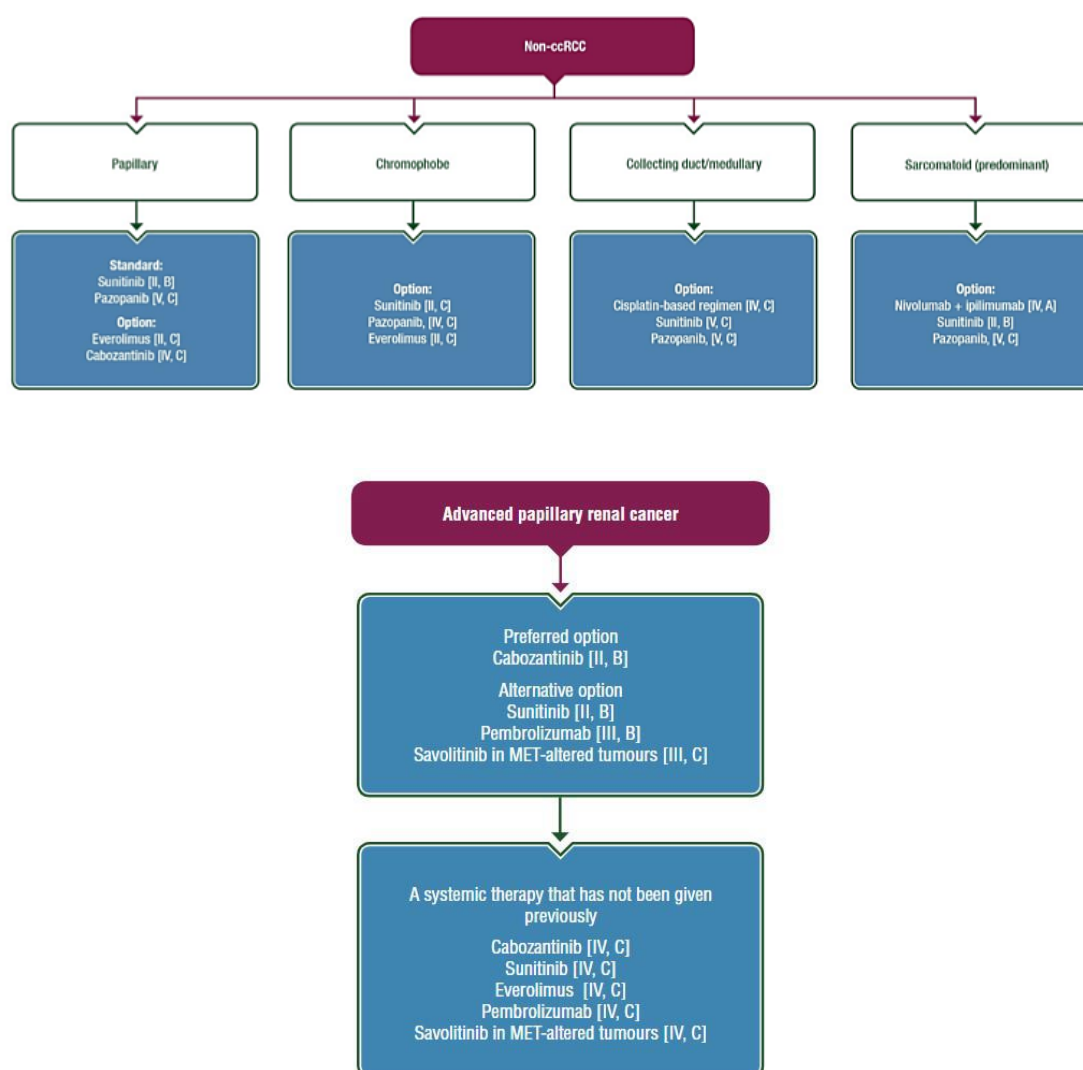
Nivo/ipi blijft wel een optie voor patiënten met asymptomatische kleine hersenmetastasen oww enige effect intracraniaal maar er zijn nog geen studies een blijvende respons bevestigen. In 1 (GETUG-AFU 26 NIVOREN) studie bleek 1/3 uiteindelijk geen craniële radiotherapie nodig te hebben.

5.3.4 Embolisatie

Bij oncontroleerbare hematurie of bij flankpijn bij inoperabele patiënten.

5.3.5 De systemische behandeling van non-clear-cell renal cell carcinoma

ESMO guidelines:



PS:

1. Als het een papillair type 1 RCC betreft met hoge cMET mutatie: cabozantinib is logische optie. Zo mogelijk is eerste keus voor papillair type 1 en 2 RCC: nivolumab+cabozantinib
2. Immunotherapie (pembrolizumab) gaf recent (februari 2019) de beste resultaten voor non-clear cell histology (McDermott et al, Keynote 427 cohort B): vooral papillair en chromofoob alsook intermediate en poor risk. Chromofoob: volgens M. Schmidinger toch niet zo'n groot effect van IO: voorlopig nog voorkeur voor sunitinib in deze groep (03/2021). Geen respons bij chromofobe tumoren wat betreft combi nivo+cabo of ipi+nivo. Zo in toekomst mogelijk: lenvatinib + everolimus (lijkt respons hierbij te hebben).
3. De systemische behandeling van renal cell carcinoma met sarcomatoide onderdelen is in principe een TKI of immunotherapie (Checkmate 214)*. Als grootste deel van tumor uit

sarcoom bestaat kan nog steeds de combinatie docetaxel + gemcitabine overwogen worden (14).

**bij hoge graad van sarcomatoïde differentiatie: voorkeur voor nivo+ ipi (gezien hoge CR en mPFS) gevolgd door nivo+cabo (M. Schmidinger)*

4. Praktisch: in de combinatie van cabo+ nivo kan de dosis cabo verlaagd worden van 40->20mg. Zo dit nog onvoldoende is kan cabo 20mg om de 2d worden gegeven.

6. Follow-up

- Gebaseerd op prognostische factoren voor metastasering : low, intermediate en high risk
- Gebaseerd op nomogrammen
- Geen aanbeveling maar eerder voorbeeld en individueel aan te passen
- Onvoldoende bewijs dat vroeger opsporing van recurrence overleving verbetert
- Enige rationale : vroege opsporing van reseceerbare en solitaire lesies is zinvol

Na 5 jaar follow-up onderzoeken afbouwen ...

Hieronder tabel uit de EAU guidelines, bij RFA of cryotherapie kan intensere FU vereist zijn (Gemetastaseerde ziekte: geïndividualiseerde follow-up)

Table 8.1: Proposed follow-up schedule following treatment for localised RCC, taking into account patient risk of recurrence profile and treatment efficacy (based on expert opinion [LE: 4])

Risk profile (*)	Oncological follow-up after date of surgery								
	3 mo	6 mo	12 mo	18 mo	24 mo	30 mo	36 mo	> 3 yr (**) (***)	> 5 yr (**) (***)
Low risk of recurrence For ccRCC: Leibovich Score 0–2 For non-ccRCC: pT1a–T1b pNx–0 M0 and histological grade 1 or 2.	-	CT	-	CT	-	CT	-	CT once every two yrs	-
Intermediate risk of recurrence For ccRCC: Leibovich Score 3–5 For non-ccRCC: pT1b pNx–0 and/or histological grade 3 or 4.	-	CT	CT	-	CT	-	CT	CT once yr	CT once every two yrs
High risk of recurrence For ccRCC: Leibovich Score ≥ 6 For non-ccRCC: pT2–pT4 with any histological grade or pT any, pN1 cM0 with any histological grade	CT	CT	CT	CT	CT	-	CT	CT once yr	CT once every two yrs

ccRCC = clear cell renal cell carcinoma; CT = computed tomography; mo = months;
 non-ccRCC = non clear cell renal cell carcinoma; yr = years.

The table above provides recommendations on follow-up strategies for low, intermediate and high risk of recurrence in patients curatively treated for localised RCC either with NSS or RN. Computed tomography in the table refers to imaging of both chest and abdomen. Alternatively, MRI of the abdomen can be performed instead of a CT-scan.

- * Risk of recurrence profiles should be based on validated prognostic models. The EAU RCC Guidelines Panel recommends the 2003 Leibovich model for ccRCC [243]. However, other validated models can be used by physicians based on their own national/regional recommendations. In a similar fashion, for curatively treated localised non-ccRCC, the Panel recommends the use of the University of California Los Angeles integrated staging system (UISS) to determine risk of recurrence [244].
- ** For all risk of recurrence profiles, functional follow-up, mainly monitoring renal and cardiovascular function, may continue according to specific clinical needs irrespective of the length of the oncological follow-up.
- *** For low-risk profiles at > 3 years and intermediate-risk at > 5 years of follow-up respectively, consider counselling patients about terminating oncological follow-up imaging based on assessment of comorbidities, age, life expectancy and/or patient wishes.

7. Referenties

- Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. Motzer RJ et al; N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24
- Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a randomized Phase III Trial. Sternberg C et al. JCO Feb 20, 2010;1061-1068;
- Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B et al. Lancet 2007 Dec 22;370 (9605):2103-11
- Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G et al. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-8
- Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. Motzer et al.. J Clin Oncol 1999;2530-2540
- Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. Mekhail et al . J Clin Oncol 2005;832-841
- Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. Heng et al. J Clin Oncol 27:5794-5799.
- External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium. prognostic model: a population-based study Heng et al. Lancet Oncol 2013; 14: 141–48
- Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini et al, Lancet 2011; 378: 1931–39
- Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Motzer et al. Lancet Oncol 2013; 14: 552–62
- Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. Escudier B et al. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Motzer et al. Lancet 2008;449-56
- Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Hutson et al. J Clin Oncol 32:760-767
- (14) A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Haas et al. Med Oncol. 2012 June;29(2):761-767.
- The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy.T.K. Choueiri, W. Xie, C. Kollmannsberger, et al.. J Urol 185 (2011) (60 - 66)
- Better survival in patients with metastasised kidney cancer after nephrectomy: A population-based study in the Netherlands Aben KKH et al.. European Journal of Cancer 2011: 2023-2032,
- Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803–1813.
- Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al.. N Engl J Med 2015; 373: 1814–1823.
- Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open- label, phase 3 trial Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al.. Lancet Oncol 2016; 17: 917–927.
- The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al.. Lancet Oncol 2015; 16: 293–300.
- Alvarez et al, JCO 2017: A phase II study of pazopanib (P) in patients (Pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) to enable partial nephrectomy (PN). Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20 2014) 4522-4522.
- De Meerleer G, Khoo V, Escudier B et al. Radiotherapy for renal-cell carcinoma. Lancet Oncol 2014; 15(4): e170–e177.

- Christensen M. et al. The emerging Role of Radiation Therapy in Renal Cell carcinoma. *Cancers* 2022, 14, 4693.
- Choueiri T. K, Tomczak P et al. Adjuvant Pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N.Engl. J Med* 2021; 385:683-694.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1116-1127.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1370-1385.
- Motzer RJ, Alekseev B, Rha SY et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *NEJM* 2021

8. Bijlagen

8.1. Sunitinib (Sutent)

Paragraaf 4130200

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (stadium IV):

- bij een rechthebbende die voor deze kanker nog geen antineoplastische behandeling heeft gekregen voor zover deze patiënt een gunstige prognose vertoont volgens de IMDC classificatie;
- OF bij een patiënt met intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC classificatie bij wie een eerste- en/of tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of cabozantinib niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is
- OF bij wie ten minste twee eerdere therapieën, gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2, een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan sunitinib, faalden
- OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde sunitinib voor deze indicatie betreft

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden.

Indien de CT-scan of NMR een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een NMR moeten plaats vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- verklaart dat de medische beeldvorming uitgevoerd na week 12 op overtuigende wijze het ontbreken van progressie aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;

- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
 - dat hij/zij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een NMR om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
 - dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.
- d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie van 87,5 mg als maximale dosis in een schema van 4 weken op 6.
- d') De patiënten die hun machtiging voor terugbetaling bekomen hebben onder de vorige reglementering en die, bij het starten van de therapie, een performantie status ECOG ≥ 2 (Karnofsky < 80) vertoonden, kunnen verder genieten van hernieuwingen van de machtiging, voor zover dat de andere voorwaarden beschreven onder b), c) en d) vervuld zijn
- e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in c).

8.2. Pazopanib (Votrient)

Paragraaf 5800000

- a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding ofwel indien ze gebruikt wordt voor de eerstelijnsbehandeling van een gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom (stadium IV).
- bij een rechthebbende die voor deze kanker nog geen antineoplastische behandeling heeft gekregen voor zover deze patiënt een gunstige prognose vertoont volgens de IMDC classificatie;
 - OF bij een patiënt met intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC classificatie bij wie een eerste- en/of tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of cabozanitinib niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is
 - OF bij wie ten minste twee eerdere therapieën, gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2, een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan pazopanib, faalden
 - OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde pazopanib voor deze indicatie betreft
- a') Indien het een rechthebbende betreft die voorheen reeds met VOTRIENT werd behandeld zonder terugbetaling, wordt de verdere terugbetaling slechts toegelaten voor zover een CT-scan of NMR onderzoek aantoont dat de tumor niet toeneemt. Deze terugbetalingsprocedure na een eerdere, niet-terugbetaalde behandeling is geldig tijdens een overgangsperiode van 6 maanden vanaf de inwerkingtreding van deze paragraaf.
- b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden.

Indien de CT-scan of NMR een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een NMR moeten plaats vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer bepaald dat de medische beeldvorming uitgevoerd na week 12 op overtuigende wijze het ontbreken van progressie aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;
- of het een behandeling in eerste lijn betreft, of de behandeling van een patiënt die eerder een behandeling op basis van cytokinen ontving, alsmede de aard van deze behandeling;
- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
- dat hij/zij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te stellen die de geattesteerde gegevens bevestigen;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een NMR om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een posologie met een maximale dosis van 800 mg/dag.

8.3. Bevacizumab

Paragraaf 4910200

De specialiteit wordt vergoed als aangetoond wordt dat ze toegediend wordt in combinatie met interferon alfa-2a aan de aanbevolen dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht éénmaal per 2 weken voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker indien de patiënt aan alle volgende voorwaarden voldoet :

1. de patiënt heeft minstens een graad 3 of 4 ongewenst effect vertoond tijdens de 4 eerste weken van een behandeling met de specialiteit SUTENT waarvan de toediening sinds maximum 4 weken werd stopgezet;
2. de patiënt heeft geen voorgeschiedenis van arteriële thrombo-embolie (cerebrovasculair accident, transiënt ischemisch accident, myocard infarct, angina pectoris, perifere arteriële insufficiëntie of ander arterieel thrombo-embolisch voorval);
3. de patiënt lijdt niet aan hypertensie die niet onder controle is met een standaardbehandeling.

Alle patiënten moeten na 8 weken geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden. Vanaf deze evaluatie en zolang de behandeling behouden wordt, zullen er minstens om de 8 weken nieuwe evaluaties met onder andere CT scan of MRI plaatsvinden

De vergoeding is gebaseerd op de aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheker van een gestandaardiseerd formulier waarvan het model is opgenomen in bijlage A van deze paragraaf en

ingevuld, gedateerd en ondertekend door de geneesheer verantwoordelijk voor de behandeling en die specialist is in de medische oncologie of in de urologie met een bijzondere bekwaamheid in de oncologie.

Door aldus het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de geneesheer-specialist van wie hierboven sprake is, gelijktijdig:

- of de patiënt beantwoordt aan de criteria vereist bij het begin van de behandeling (zie hoger) of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt met de bevestiging door middel van een CT-scan of een MRI van het ontbreken van progressie;
- dat hij zich engageert om de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen, ter beschikking te houden van de adviserend geneesheer;
- dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor terugbetaling wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij zich ertoe verbindt om de behandeling met AVASTIN te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie van de ziekte is.

8.4. Ipilimumab + Nivolumab

Paragraaf 8060000 (nivolumab)

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
 - behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
 - behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)
 - adjuvante behandeling van melanoom bij volwassen rechthebbenden waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)
 - behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
 - **behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)**
 - **eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)**
 - behandeling van volwassen rechthebbenden met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en een behandeling met brentuximab vadotin (monotherapie)
 - behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassen rechthebbenden die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassen rechthebbenden met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie (in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie)
- behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma) na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom (in combinatie met ipilimumab)
- adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met HER2 negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD L1 expressie vertonen met een CPS (combined positive score) > of = 5 in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (opmerking: farmaceutische specialiteiten op basis van tegafur, gimeracil en oteracil zijn in deze indicatie niet vergoedbaar; farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine zijn niet vergoedbaar in deze indicatie indien gebruikt bij rechthebbenden met een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of oesofagus)
- **eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met cabozantinib)**
 - in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie > of = 1% (Opgelet: farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine en de farmaceutische specialiteit Teysono[®] worden niet vergoed in deze indicatie)
 - adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie > of = 1% en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC (monotherapie)
- OF voor :
 - de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie) (uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden)

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt niet in aanmerking voor de vergoeding van nieuwe rechthebbenden indien ze gebruikt wordt voor:

 - de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met nivolumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

Paragraaf 10010000 (ipilimumab).

a) De specialiteit komt enkel voor vergoeding in aanmerking indien ze in combinatie met nivolumab wordt toegediend voor de behandeling van een volwassen patiënt, met een intermediaire of ongunstige IMDC-score, die lijdt aan een gevorderd (niet resecabel of gemetastaseerd) niercelcarcinoom zonder voorafgaande therapie.

b) Voor een maximum van 4 toedieningen per patiënt zal het aantal vergoedbare verpakkingen rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van YERVOY wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt f). De aanvraag tot terugbetaling kan niet hernieuwd worden.

c) De terugbetaling wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist in de medische oncologie die verantwoordelijk is voor de behandeling.

d) De arts-specialist verbindt zich er toe om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken, aard van de toegediende behandeling(en): chirurgie, radiotherapie, systemische behandeling, andere...) en de data waarop de (maximaal 4) toedieningen hebben plaatsgevonden ter beschikking te houden van de adviserend -arts.

e) De arts-specialist verklaart dat alle voorwaarden vermeld onder punt a) en punt d) vervuld zijn.

f) De terugbetaling wordt toegestaan op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde voorschrijvende arts-specialist vermeld onder punt c), die zich engageert om de bewijsstukken aan de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling te bezorgen, op eenvoudig verzoek.

g) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het akkoord bedoeld in f).

8.5. Nivolumab

Paragraaf 8060000 (nivolumab)

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
 - behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
 - behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)
 - adjuvante behandeling van melanoom bij volwassen rechthebbenden waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)
 - behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
 - **behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)**
 - **eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)**
 - behandeling van volwassen rechthebbenden met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en een behandeling met brentuximab vadotin (monotherapie)
 - behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassen rechthebbenden die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)
 - eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassen rechthebbenden met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie (in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie)
 - behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma) na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie (monotherapie)
 - eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom (in combinatie met ipilimumab)

- adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben (monotherapie)

- eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met HER2 negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD L1 expressie vertonen met een CPS (combined positive score) > of = 5 in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (opmerking: farmaceutische specialiteiten op basis van tegafur, gimeracil en oteracil zijn in deze indicatie niet vergoedbaar; farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine zijn niet vergoedbaar in deze indicatie indien gebruikt bij rechthebbenden met een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of oesofagus)

- **eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met cabozantinib)**

- in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie > of = 1% (Opgelet: farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine en de farmaceutische specialiteit Teysuno® worden niet vergoed in deze indicatie)

- adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie > of = 1% en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC (monotherapie)

- OF voor :

- de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie) (uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden)

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt niet in aanmerking voor de vergoeding van nieuwe rechthebbenden indien ze gebruikt wordt voor:

- de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met nivolumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.6. Cabozantinib 1^e lijn

Paragraaf 9910000

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, renal cell carcinoma) bij therapie-naïeve volwassenen met intermediate of poor risk.

b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat, overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen. Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zal op regelmatige basis (met een interval van 2 tot maximaal 4 maanden, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist) een klinische evaluatie uitgevoerd worden die

alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.

f) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

g) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart :

Dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld

Dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en h);

Dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, resultaten van de controle onderzoeken nodig om afwezigheid van ziekteprogressie of intolerantie te verifiëren, ...) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend arts;

Dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag;

Dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Dat hij/zij zich er toe verbindt om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;

dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).

8.7. Axitinib

Paragraaf 6700000 (1)

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom (stadium IV), bij een rechthebbende,

- bij wie ten minste twee eerdere therapieën met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan axitinib, faalden
- OF bij wie een tweedelijnsbehandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie, anders dan axitinib, niet aangewezen, toepasbaar of terugbetaalbaar is
- OF bij wie het een verlenging van eerder terugbetaalde axitinib voor deze indicatie betreft

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een MRI plaats moeten vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt en op het type behandeling reeds door de patiënt ontvangen, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt meer bepaald na week 12 de bevestiging van de medische beeldvorming die het ontbreken van een progressie sinds het begin van de behandeling aantoont;
- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
- dat hij/zij zich engageert de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een MRI om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 5 mg twee keer per dag.

Indien de toediening van een hogere dosis aangewezen is, zal de dosis boven 5 mg twee keer per dag volledig ten laste zijn van de titularis van de registratie. Op geen enkele manier mogen de kosten van deze dosisverhoging of de aan de desbetreffende praktische uitwerking verbonden kosten aan patiënt of de Verzekering worden doorgerekend.

Paragraaf 10090000 (2)

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling, in combinatie met avelumab of met pembrolizumab, van een gevorderd niercelcarcinoom (stadium IV), bij een rechthebbende, die nog niet eerder voor deze aandoening in dit stadium werd behandeld.

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een MRI plaats moeten vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt en op het type behandeling reeds door de patiënt ontvangen, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt meer bepaald na week 12 de bevestiging van de medische beeldvorming die het ontbreken van een progressie sinds het begin van de behandeling aantoont;

- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
- dat hij/zij zich engageert de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een MRI om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 5 mg twee keer per dag

Indien de toediening van een hogere dosis aangewezen is, zal de dosis boven 5 mg twee keer per dag volledig ten laste zijn van de titularis van de registratie. Op geen enkele manier mogen de kosten van deze dosisverhoging of de aan de desbetreffende praktische uitwerking verbonden kosten aan patiënt of de Verzekering worden doorgerekend.

8.8. Everolimus

Paragraaf 5430000

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom van het heldercellig type bij patiënten wiens ziekte progressief geworden is volgens de RECIST criteria tijdens of na een behandeling met een op VEGF of VEGF-R gerichte therapie.

b) Alle patiënten moeten in week 8 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist, geëvalueerd worden met een CT scan of een andere aangepaste medische beeldvorming. Indien de medische beeldvorming een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont volgens de RECIST criteria, moet de behandeling stopgezet worden. Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling wordt toegediend, zullen er tot 6 maanden na de start van deze behandeling minstens om de 8 weken nieuwe evaluaties met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming moeten plaatsvinden. Na de eerste 6 maanden behandeling zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming moeten plaatsvinden.

c) De vergoeding hangt af van de voorafgaande aflevering aan de betrokken ziekenhuisapotheker van het aanvraagformulier, waarvan het model in bijlage A van de huidige paragraaf is overgenomen, ingevuld en ondertekend door de arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

Door aldus het formulier volledig in te vullen in de ad hoc rubrieken, vermeldt de arts-specialist van wie hierboven sprake is, gelijktijdig:

- De elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt of, wanneer het een voortzetting van de behandeling betreft, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt en meer bepaald dat de medische beeldvorming op overtuigende wijze het ontbreken van progressie volgens de RECIST criteria aantoont ten opzichte van de evaluatie die werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling;
- Dat hij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de toegepaste behandeling geeft;
- Dat hij zich engageert om ten behoeve van de geneesheer-adviseur de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- Dat hij zich ertoe verbindt om een evaluatie te verrichten met een CT-scan of een andere aangepaste medische beeldvorming om de afwezigheid van progressie volgens de RECIST criteria na te gaan;
- Tijdens de eerste 6 maanden: minstens om de 8 weken;
- Na de eerste 6 maanden: minstens om de 12 weken.
- Dat hij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie van de aandoening is volgens de RECIST criteria is ondanks de lopende behandeling.
- d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 10 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.
- e) Het aanvraagformulier overgenomen van bijlage A zal moeten ter beschikking gehouden van de adviserend geneesheer.
- f) Gelijktijdige vergoedbaarheid van AFINITOR met SUTENT, NEXAVAR en TORISEL is nooit toegestaan.

8.9. Cabozantinib 2e lijn

1e aanvraag

Paragraaf 9040100

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen volgend op minstens één voorgaande behandeling bestaande uit een immuun checkpoint inhibitor en/of een vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie, anders dan cabozantinib, en dit voor een eenmalige beoordelingsperiode van maximaal 90 dagen behandeling.

Deze behandeling is slechts vergoed als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- Radiologische progressie gedurende of na voorafgaande behandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte behandeling werd vastgesteld door CT of MRI scan;
- Een Karnofsky Performance Status (KPS) score van $\geq 70\%$ werd vastgesteld;
- De medische toestand van de rechthebbende rechtvaardigt de opstart van de behandeling;
- Minstens één voorgaande behandeling met een immuun checkpoint inhibitor en/of een VEGF-gerichte therapie werd toegediend;
- Voorgaande behandeling met andere anti-kanker behandelingen (zoals cytokines, monoklonale antilichamen, etc.) zijn toegelaten.

a') Voor rechthebbenden die reeds vóór 1 augustus 2019 werden behandeld met CABOMETYX en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) voldeden, kan de terugbetaling van deze behandeling toegekend worden voor zover de modaliteiten zoals vermeld onder punt a) gerespecteerd worden.

b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag, en dit voor een behandelingsduur van maximaal 90 dagen.

Het vaststellen van het aantal terugbetaalbare verpakkingen voor de maximale behandelingsduur van 90 dagen moet tevens rekening houden met de niet-vergoede verpakkingen van CABOMETYX waarmee de rechthebbende vermeld onder punt a') reeds werd behandeld.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) Deze behandeling is slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt c) wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming, omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.

f) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

g) De vergoeding voor deze eenmalige beoordelingsperiode van maximaal 90 dagen behandeling kan enkel worden toegestaan op basis van een elektronische aanvraag. Aangezien voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen van het geneesmiddel mogelijk een tijdelijke onderbreking nodig kan zijn, worden er 18 weken vergoeding voorzien.

Deze elektronische aanvraag moet worden ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) of a') zijn vervuld
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);
- dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken,...), de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij in zijn/haar medisch dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor de behandeling waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vermeldt;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag en dit voor een behandelingsduur van maximaal 90 dagen;
- dat hij/zij weet dat voor het vaststellen van het aantal terugbetaalbare verpakkingen voor de behandelingsduur van maximaal 90 dagen tevens rekening moet worden gehouden met de niet-vergoede verpakkingen waarmee de rechthebbende vermeld onder punt a') reeds werd behandeld.
- dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.
- dat hij/zij zich er toe verbindt om na minstens 8 weken en ten laatste na 12 weken behandeling, of vroeger indien de klinische situatie dit vereist, een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken, inclusief gepaste medische beeldvorming omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;

- dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld;
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.
- h) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in g).
- i) Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

Aanvraag tot verlenging:

Paragraaf 9040200

a) De specialiteit komt voor vergoeding in aanmerking voor hernieuwbare periodes van 12 maanden indien zij wordt toegediend in het kader van de behandeling van een gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen volgend op minstens één voorgaande behandeling bestaande uit een immuun checkpoint inhibitor en/of een vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) gerichte therapie, anders dan cabozantinib.

Deze behandeling wordt vergoed als voldaan wordt aan de volgende cumulatieve voorwaarden:

- De rechthebbende werd reeds behandeld met CABOMETYX;
- De voorafgaande CABOMETYX behandeling moet vergoed zijn geweest, gedurende maximum 90 dagen behandeling, op basis van de voorwaarden zoals vermeld in paragraaf § 9040100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
- OF De rechthebbende werd, vóór de inwerkingtreding van de vergoeding, reeds minimaal 90 dagen behandeld met niet-vergoede verpakkingen van CABOMETYX in het kader van een medisch noodprogramma (NMP) en voldeed vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) en ook aan de voorwaarden vermeld onder punt c) t.e.m. f) van paragraaf § 9040100 van hoofdstuk IV van dit besluit;
- De rechthebbende vertoont geen ziekteprogressie op de behandeling met CABOMETYX;
- De behandeling met CABOMETYX wordt verdragen door de rechthebbende.

b) Het aantal terugbetaalbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag.

c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie.

d) De behandeling kan worden vergoed zolang de rechthebbende klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende.

Met het oog hierop verbindt de arts-specialist vermeld onder punt c) zich er toe om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld.

f) De vergoeding kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c) die daardoor verklaart:

- dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld
- dat hij/zij zich er toe verbindt om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e) en h);
- dat hij/zij zich er toe verbindt om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming, resultaten van de anatomopathologische onderzoeken, resultaten van de controle onderzoeken nodig om afwezigheid van ziekteprogressie of intolerantie te verifiëren,...) en de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening gehouden wordt met een maximale posologie van 60 mg, gerealiseerd door inname van één tablet per dag;
- dat hij/zij weet dat de behandeling kan worden vergoed zolang de patiënt klinisch voordeel haalt uit de behandeling, of tot de behandeling niet langer wordt verdragen door de rechthebbende;
- dat hij/zij zich er toe verbindt om op regelmatige basis een klinische evaluatie uit te voeren die alle nodige onderzoeken omvat overeenkomstig de meest recente ESMO richtlijnen;
- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van CABOMETYX zijn vermeld;
- dat hij/zij weet dat de gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

g) De vergoeding mag alleen toegekend worden als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij/zij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f).

h) Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een andere VEGF-gerichte therapie is nooit toegelaten. Gelijktijdige vergoeding van cabozantinib met een PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.10. Avelumab

Paragraaf 9360000

a) De specialiteit wordt vergoed indien ze wordt toegediend voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP):

- de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (MCC) (monotherapie).
 - de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassenen in combinatie met axitinib (ter info: axitinib wordt niet vergoed in deze indicatie)
- b) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd volgens de modaliteiten vermeld onder punt g).
- c) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling in de medische oncologie of een arts-

specialist met ervaring in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

d) Het opstarten van een behandeling met avelumab moet worden goedgekeurd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist wordt bijgehouden in het dossier.

e) De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn vermeld. De behandeling moet ook worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) Indien de patiënt progressie heeft vertoond op een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer, wordt de vergoeding van avelumab niet toegestaan.

g) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt c), die daardoor:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met avelumab gebruikt wordt;

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is in de medische oncologie of ervaring heeft in de behandeling van de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd;

- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;

- verklaart er zich toe te verbinden om de vergoedingsvoorwaarden te respecteren zoals vermeld onder punt b), d), e), f) en i);

- verklaart er zich toe te verbinden om een medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaatsgehad ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die de geattesteerde gegevens bevestigen;

- verklaart dat hij/zij in zijn/haar dossier over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord geeft voor de behandeling met avelumab;

- verklaart dat hij/zij weet dat voor het aantal vergoedbare verpakkingen rekening wordt gehouden met de posologie zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP);

- verklaart dat hij/zij weet dat de behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) zijn vermeld of dat de behandeling ook moet worden beëindigd indien de patiënt onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling;

- verklaart er zich toe te verbinden om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze patiënt behandeld met avelumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

h) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord bedoeld in g).

i) Gelijktijdige terugbetaling van avelumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

8.11. Pembrolizumab

Paragraaf 8090000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel pembrolizumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij rechthebbenden van 12 jaar tot en met 17 jaar (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumour proportion score (TPS) > of = 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties (monotherapie)

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassen rechthebbenden met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS > of = 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie). Rechthebbenden met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met de betrokken specialiteit

- behandeling van volwassen rechthebbenden met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald of na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT geen behandelingsmogelijkheid is (monotherapie)

- behandeling van kinderen van 3 jaar tot 18 jaar met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald of na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT geen behandelingsmogelijkheid is (monotherapie)

- behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie)

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC bij volwassen rechthebbenden met tumoren zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie

- adjuvante behandeling bij volwassen rechthebbenden met stadium III-melanoom bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- adjuvante behandeling bij volwassen rechthebbenden met stadium IIB- of stadium IIC-melanoom bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- adjuvante behandeling bij rechthebbenden vanaf 12 jaar tot en met 17 jaar met stadium IIB- of stadium IIC- of stadium III-melanoom bij wie bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd plaveiselcel-NSCLC bij volwassen rechthebbenden in combinatie met carboplatine en paclitaxel

- **de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassen rechthebbenden in combinatie met axitinib**

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd of inoperabel terugkerend hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC) bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie

vertonen met een CPS ≥ 1 (monotherapie of in combinatie met platinum- en 5-fluoro-uracil (5 FU)-chemotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) colorectaalcarcinoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)

- de behandeling van lokaal terugkerende inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 en die niet eerder chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen, in combinatie met chemotherapie op basis van paclitaxel of gemcitabine en carboplatine of nabpaclitaxel (opmerking: nab-paclitaxel is in deze indicatie niet vergoedbaar)

- de behandeling van gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom bij volwassenen met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinabevattende therapie in welke setting dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling, in combinatie met lenvatinib

- de **adjuvante behandeling van volwassenen met niercelcarcinoom** met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies (monotherapie)

- de behandeling van aanhoudend, terugkerend of gemetastaseerd cervixcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 , in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab (let op: bevacizumab wordt niet vergoed in deze indicatie in combinatie met carboplatine en paclitaxel)

- de behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel of gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) colorectaalcarcinoom na eerdere fluoropyrimidinebevattende combinatietherapie (monotherapie)

- de behandeling van volwassen rechthebbenden met gevorderd of terugkerend microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinumbevattende therapie in welke behandelfase dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling (monotherapie)

- de behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel of gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) maagcarcinoom, dunndarmcarcinoom, of galweg- of galblaascarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na ten minste één eerdere behandeling (monotherapie)

- de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie.

- OF voor

- de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd carcinoom van de slokdarm of HER-2-negatief adenocarcinoom van maag-slokdarm-overgang, bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 , in combinatie met platinum- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie (let op: de farmaceutische specialiteit Teysuno wordt niet vergoed in deze indicatie). In gevallen waarin de rechthebbende eerder met een "checkpoint inhibitor" therapie werd behandeld, wordt de behandeling op basis van pembrolizumab niet vergoed als een tumorprogressie onder deze vorige therapie werd waargenomen (opmerking: voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.11.2022 geldt de bijkomende beperking in verband met de tumorprogressie niet).

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden die niet in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van cisplatine (Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, creatinine clearance less than 60 mL/min, grade > or = 2 hearing loss, grade > or = 2 neuropathy, and/or New York Heart Association Class III heart failure) en carboplatine en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een combined positive score (CPS) > of = 10 (monotherapie) (opmerking: voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet; voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.04.2021 geldt de bijkomende beperking betreffende carboplatine niet)

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel pembrolizumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met pembrolizumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.12 Axitinib 1^e lijn

Paragraaf 10090000

a) De specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor de behandeling, in combinatie met avelumab of met pembrolizumab, van een gevorderd niercelcarcinoom (stadium IV), bij een rechthebbende, die nog niet eerder voor deze aandoening in dit stadium werd behandeld.

b) Alle patiënten moeten in week 12 na het starten van de behandeling of vroeger indien de klinische toestand het vereist geëvalueerd worden. Indien de CT-scan of MRI een tumorgroei overeenstemmend met de definitie van een progressieve ziekte vertoont, moet de behandeling stopgezet worden.

Vanaf deze eerste evaluatie en zolang de behandeling zal behouden worden, zullen er minstens om de 12 weken nieuwe evaluaties met onder andere een CT-scan of een MRI plaats moeten vinden.

c) De terugbetaling kan worden toegestaan telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist die daardoor:

- bevestigt dat hij/zij een arts-specialist is erkend in de medische oncologie of de urologie met een speciale bekwaamheid in de oncologie
- verklaart dat alle voorwaarden in punt a) zijn vervuld;
- de elementen die betrekking hebben op de toestand van de patiënt en op het type behandeling reeds door de patiënt ontvangen, de elementen met betrekking tot de evolutie van de patiënt meer bepaald na week 12 de bevestiging van de medische beeldvorming die het ontbreken van een progressie sinds het begin van de behandeling aantoont;
- dat hij/zij bevestigt dat hij over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) beschikt dat het akkoord voor behandeling geeft voor de behandeling die wordt toegepast;
- dat hij/zij zich engageert de bewijsstukken die de geattesteerde gegevens bevestigen ter beschikking te houden van de adviserend-arts;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om een evaluatie met onder andere een CT-scan of een MRI om de 12 weken te verrichten om de afwezigheid van progressie na te gaan;
- dat hij/zij zich ertoe verbindt om de behandeling te stoppen wanneer hij vaststelt dat er progressie is van de aandoening ondanks de lopende behandeling.

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale dosis van 5 mg twee keer per dag

Indien de toediening van een hogere dosis aangewezen is, zal de dosis boven 5 mg twee keer per dag volledig ten laste zijn van de titularis van de registratie. Op geen enkele manier mogen de kosten van deze dosisverhoging of de aan de desbetreffende praktische uitwerking verbonden kosten aan patiënt of de Verzekering worden doorgerekend.

Blaascarcinoom, ureter- en pelviscarcinoom (versie 2023)

1. Inleiding

*Meerdere soorten:

- 90-95 % TCC
- 3 % SCC: vaak in kader van chronische infectie
- 2 % adenocarcinoma's
- < 1 % small cell carcinoma's

*De meerderheid van de patiënten (75-85%) vertoont oppervlakkige blaastumoren (NMIBC of niet spierinvasief blaascarcinoom) (stadium Tis, Ta-T1) op het moment van de diagnose.

-> België: hoogste leeftijd gestandaardiseerde incidentie in Europa: +- 31 mannen op 100.000 en +- 6 vrouwen op 100.000

*Slechts 15-25% heeft reeds spierinvasie of lymfekliermetastasering (stadium T2-T4, N+) bij de diagnose.

*Het beleid is totaal verschillend voor beide groepen.

*UUTT (upper urinary tract tumors)

- 5-10% van de TCC
- Gaat vaak gepaard met recurrentie in de blaas (25-50%)
- 60% is invasief bij diagnose (T2-3)

2. Diagnostiek

2.1. Basisonderzoeken

- Klinisch onderzoek (+ bimanuele palpatie op moment van TUR).
- Echografie nieren en blaas.
- Cystoscopie met beschrijving van de tumor: grootte, plaats, voorkomen, aantal.
- CT urografie is enkel nodig zo multipele tumoren en high risk ($\geq T1$), tevens zo trigonale poliep (De incidentie van gelijktijdige tumoren in de upper tract is 1,8% maar dit stijgt tot 7,5% bij trigonale tumoren)
- Urineonderzoek
- Urine cytologie (hoge specificiteit voor G3 en CIS): 2016 Paris working group terminologie gebruiken

A standardised reporting system redefining urinary cytology diagnostic categories was published in 2016 by the Paris Working Group [72]:

- adequacy of urine specimens (Adequacy);
- negative for high-grade UC (Negative);
- atypical urothelial cells (AUC);
- suspicious for high-grade UC (Suspicious);
- high-grade UC (HGUC);
- low-grade urothelial neoplasia (LGUN).

Negatieve cytologie sluit laaggradige tumoren niet uit. De sensitiviteit van urinaire cytologie voor high grade of cis bedraagt 84%, dit daalt tot 16% voor laaggradige tumoren. De interpretatie is zeer inter-user dependent.

• TUR met:

- Ø Biopsie bodem van letsel ofwel resectie in 1 stuk met spierweefsel inbegrepen
- Ø Biopsie urethra prostatica bij CIS

Urethra prostatica biopsies zijn zinvol bij blaashalstumoren, afwijkende cytologie zonder vindbaar letsels in de blaas en zichtbare afwijkingen in de urethra prostatica, bewezen of vermoeden van carcinoma in situ van de blaas.

2.2 Bij T2 tumoren

Tevens:

- CT thorax
- CT urografie
- Botscentigrafie bij symptomen of gestegen alkalische fosfatase, ter staging vanaf T2.
- PET-CT kan een aanvulling zijn bij de klassieke CT-urografie staging + ct thorax maar op dit ogenblik is er nog geen consensus.

Er is een grote variatie in gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET CT voor staging van lymfeklieren bij invasieve blaastumoren. (gerapporteerde sensitiviteit 15–100% en gerapporteerde specificiteit 80–100%). Ter staging te overwegen vanaf T2 (bv in geval van twijfel over klierpositiviteit) alsook bij evaluatie lokaal recidief na radicale cystectomie en ter detectie metastasen: te bespreken op het MOC.

• MRI blaas:

- Het VI-RADS scoresysteem geeft een gestandaardiseerde rapportering voor blaacarcinoom en zou in tegenstelling tot CT ook vrij accuraat een idee geven of het om een T1 of T2 letsel gaat. Gepoolde sensitiviteit en specificiteit om $\leq T1$ van $\geq T2$ te differentiëren van 0.92 (95% CI: 0.88–0.95) and 0.88 (95% CI: 0.78–0.94) in systematic reviews. De klinische relevantie blijft beperkt aangezien transurethrale resectie nodig blijft voor anatomopathologisch bewijs van T2 en type blaascarcinoom.
- MRI blaas kan wel klinisch belang hebben bij de preoperatieve planning voor cystectomie (inschatten tumor tav zenuwbundels prostaat of vaginavorwand ikv neoblaas)
- Bij submucosale (non-epitheliale) tumoren (Differentiatie leiomyoma vs leiomyosarcoma vs diepe pelviene endometriose) of urachustumoren (Benigne urachusrest versus urachuscarinoma) is er een belangrijke rol voor MRI blaas aangezien biopsie van deze letsels minder evident of wenselijk is.

Goal	Imaging modality
Differentiate T1 from T2 tumours	MRI using the Vesical Imaging Reporting and Data System [VI-RADS] score
Evaluate locally-advanced stage or spread to LNs	CT scan and MRI for abdominal- and pelvic LNs or PET/CT scan
Assess UUT or other distant organs	CT urography (CTU) for evaluating the UUT and PET/CT to detect distant organ metastasis

Prognostische factoren:

- Leeftijd: voor 80-jarigen kan de age adjusted CCI (Charlston comorbidity index) helpen om de 10 jaars CSS en OS te berekenen.

Table 6.1: Calculation of the Charlson Comorbidity Index

Number of points	Conditions
1	50-60 years
	Myocardial infarction
	Heart failure
	Peripheral vascular insufficiency
	Cerebrovascular disease
	Dementia
	Chronic lung disease
	Connective tissue disease
	Ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes
2	61-70 years
	Hemiplegia
	Moderate to severe kidney disease
	Diabetes with organ damage
	Tumours of all origins
3	71-80 years
	Moderate to severe liver disease
4	81-90 years
5	> 90 years
6	Metastatic solid tumours
	AIDS

Interpretation

1. Calculate Charlson Comorbidity Score or Index = i
 1. Add comorbidity score to age score
 2. Total denoted as 'i' in the Charlson Probability calculation (see below).
i = sum of comorbidity score to age score
2. Calculate Charlson Probability (10-year mortality = Y)
 1. Calculate $Y = 10^{(i \times 0.9)}$
 2. Calculate $Z = 0.983^Y$ (where Z is the 10-year survival)

- TNM score
- LVI (bij LVI + kans 1,5 zo groot op herval van ziekte of kankerspecifieke overleving)
- Concomitant CIS
- Urethra prostatica invasie
- Blaashals of trigonumtumor

- Moleculaire markers:

Huidige EAU en ESMO guidelines geven aan dat er onvoldoende evidentie is voor het routinematige gebruik van moleculaire subtypering, rapportering van tumor mutational burden, immuun of genexpressiepatronen. Daar tegenover staat de accumulerende evidentie om chemosensitiviteit van patiënten te voorspellen aan de hand van moleculaire subtypering en genmutaties. De aanwezigheid van basal type tumoren en DDR genmutaties zoals *ercc2*, *atm1*, *RB1*, *FANCC* en *ErbB2* zouden hier een rol in spelen (chemosensitief) (in de TCGA cohort aanwezig in 47% van de tumoren).

Op basis van een consensusvergadering uropathologie na review van literatuur en nazicht van eigen data werd besloten om bij elke patiënt met een spierinvasief urotheel carcinoom op biopsie ($\geq T2$) volgende zaken automatisch te initiëren:

- Immunohistochemische kleuringen (oa keratine markers, *GATA3*) , zo mogelijk ondersteund door NGS voor differentiatie tussen *luminal vs basal signatuur type carcinoma*

- Aanvullende testen via NGS :

* DNA analyse (DDR gen mutaties) : *ERCC2* mutatie status, *FGFR2/3* status , *MSI* status, *ERBB2*, *TP53*

Het resultaat van deze kleuringen en ngs zal geen aanleiding geven tot afwijking van standaard therapie zoals aanbevolen door ESMO en EAU (neo-adjuvante chemotherapie) Wel kan het leiden tot een nog kritischer opvolgen van de timing van cystectomie en studiedoeleinden.

2.3 Specifiek voor NMIBC

*Bij resectie steeds vermelden:

- lokalisatie, aantal tumoren, volledigheid van resectie, aspect en iatrogene perforatie
- spier moet aanwezig zijn (desnoods apart diep biopt nemen)

*PDD (fotodynamische diagnose) is zinvol voor patiënten met verdachte cytologie en geen duidelijk zichtbare letsels; in België enkel terugbetaald bij patiënten met antecedenten van TCC van de blaas; leidt tot minder recidieven maar geen duidelijke impact op de kans op progressie.

*Zo T1 tumor na primo resectie: 50% kans op residuele tumor en 8% op spierinvasie dus steeds tweede resectie doen ten laatste 6 weken na initiële resectie

*Prostaat urethra biopsie zo Cis blaas, multiple tumoren en invasie van het trigonum/blaashals

*Risicogroepen:

- Low risk: TaG1, <3cm, solitair, primair
- Intermediate risk: alle andere behalve high risk
- High risk: T1, G3, Cis ofwel tegelijk: multiple, recurrent en grote poliepen
- Very high risk: T1G3 samen met Cis

3. Anatomopathologische classificatie

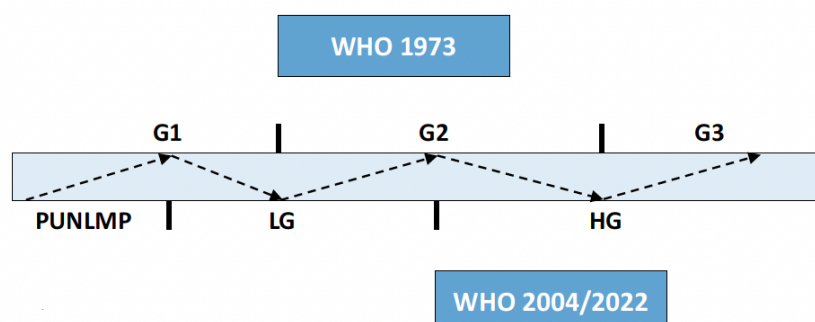
NMIBC:

2004 WHO grading is niet beter dan de classificatie van 1973 (G1,2,3)

G1 Papillary Urothelial Neoplasia with Low Malignant Potential (PUNLMP)

G2 Low grade

G3 High grade



Te vermelden in het anatomo-pathologisch verslag:

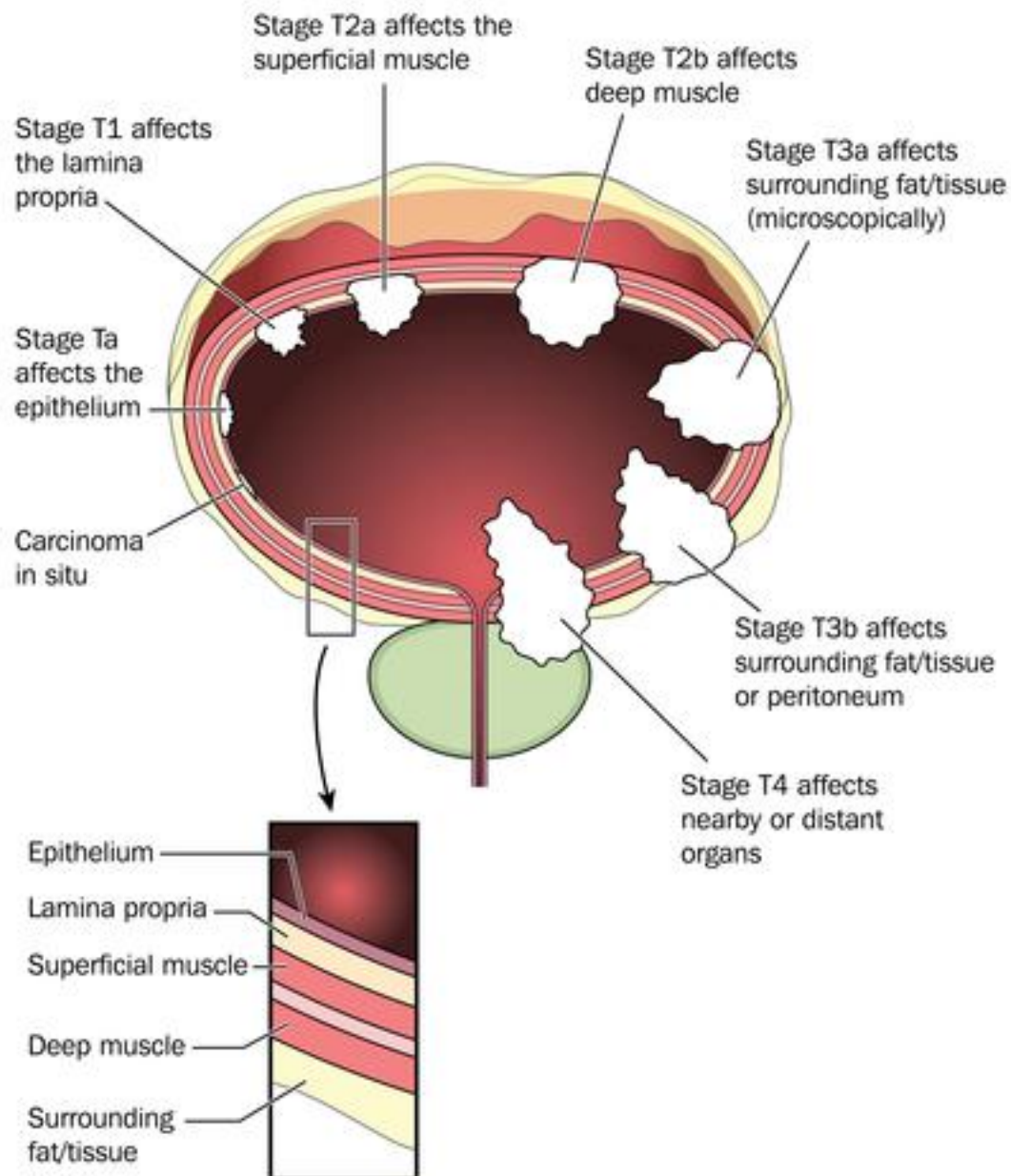
- Steeds aanwezigheid van LVI vermelden bij pT1
- Bij TCC vermelden van percentage van hoeveelheid divergente differentiatie (squameuse, glandulaire, trofoblastic en Müllerian differentiatie).
- Aggresieve varianten van TCC ook zeker te vermelden: micropapillair, plasmacytoïd en sarcomatoïde varianten)

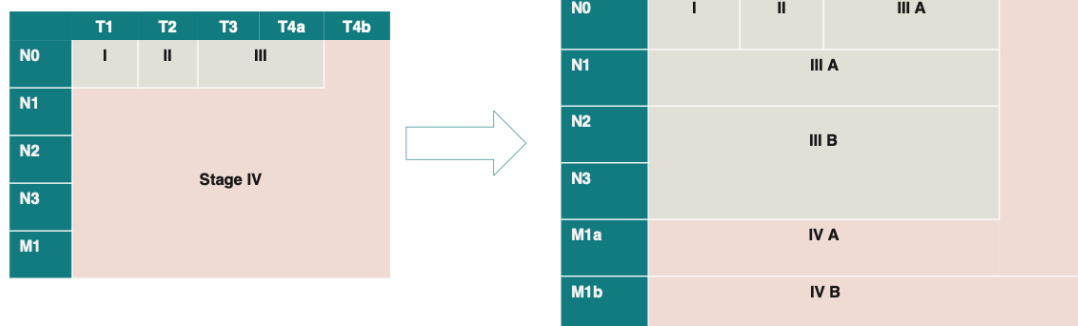
WHO 2022: tumours of the urinary tract

- Urothelial tumours
 - Non invasive urothelial neoplasms
 - Urothelial papilloma
 - Inverted urothelial papilloma
 - Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
 - Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade
 - Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade
 - Urothelial carcinoma in situ
 - Invasive urothelial neoplasms
 - Invasive urothelial carcinoma
- Squamous cell neoplasms of the urinary tract
 - Squamous papilloma of the urothelial tract
 - Squamous cell neoplasms of the urinary tract
 - Verrucous carcinoma of the bladder
 - Pure squamous carcinoma of the urothelial tract
- Glandular neoplasms
 - Adenomas
 - Villous adenoma
 - Adenocarcinomas
 - Adenocarcinoma NOS
- Urachal and diverticular neoplasms
 - Urachal carcinoma
 - Diverticular carcinoma
- Urethral neoplasms
 - Urethral accessory gland carcinomas
 - Littre gland adenocarcinoma
 - Skene gland adenocarcinoma
 - Cowper gland adenocarcinoma
- Tumours of Müllerian type

- Clear cell adenocarcinoma of the urinary tract
- Endometrioid carcinoma of the urinary tract

4. Staging: TNM classificatie





5. Behandeling

5.1. Behandeling oppervlakkige blaastumoren na transurethrale resectie

De rationale voor nabehandeling met intravesicale spoelingen na initiële complete TUR blaas is het verminderen van de kans op recidief en progressie van oppervlakkige tumoren. Verschillende modellen bestaan om deze kans op recidief in te schatten. Een online beschikbaar model werd ontworpen door de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) in 2006 en dit berekent de 1 en 5 jaars kans op herval en progressie van blaaspoliepen. Beschikbaar via onderstaande link:

<https://www.omnicalculator.com/health/eortc-bladder-cancer>

->Ta-T1

Single instillation met Mitomycine voor iedereen (binnen de 6u; behalve zo contra-indicatie bvb perforatie)

Low risk:

solitair, TaG1, < 3 cm, primair

- TUR blaas
- adjuverende intravesicale behandeling (optioneel).

solitair, TaG1, > 3 cm, niet recidiverend binnen de 3 maand.

- TUR blaas + intravesicale blaasinstillatie (Mitomycine of Epirubicine)
- Bij snel recidiveren: adjuverende intravesicale behandeling.

Intermediair risico:

Alle andere tumoren behalve hoog risico.

- TUR blaas.
- Re – TUR na 6 weken indien incomplete resectie of twijfelachtig APD.
- Adjuvante intravesicale behandeling
- * Chemotherapie: Mitomycine of Epirubicine.

inductie: 4x wekelijks, nadien nog 4 maandelijks instillaties.

of

* Immunotherapie BCG

inductie: 6 wekelijkse

onderhoud : na interval van 3,6 maand en 12 maand telkens 3 wekelijkse instillaties

volledige dosis of verminderd i.g.v. neveneffecten of BCG shortage

Bij snel recidiverend, intermediair risico:

* Adjuverende intravesicale behandeling met ander chemotherapeutikum

* of overschakelen naar BCG.

Hoog risico:

T1, G3, Cis ofwel tegelijk: multipel, recurrent en grote poliepen

· TUR blaas van papillaire tumoren

· Adjuvante intravesicale immunotherapy met BCG.

* 6 wekelijkse instillaties, re-TUR litteken, indien geen recidief: na interval van 3,6 en 12 maand 3 wekelijkse onderhoudsinstillaties

volledige dosis of verminderd i.g.v. neveneffecten.

* Indien (snel) recidief: tweede kuur 6 wekelijkse instillaties te overwegen + onderhoud (minstens 1 jaar en maximum 3 jaar aanhouden)

· Radicale cystoprostatectomie

*Indien geen response op 2 cycli BCG (+/- 30% patiënten)

PS: Bij pT1 micropapillair carcinoma: geen intravesicale therapie. Onmiddellijk cystectomie plannen.

5.2 Behandeling invasieve blaastumoren

5.2.1. Heelkunde

*Radicale cystectomie

-> ERAS (early recovery after surgery) protocol toepassen (geen darmvoorbereiding, opioïden vermijden, metoclopramide IV, kauwen zo snel mogelijk postop, overload met IV glucose vermijden, snelle opzitten, maagsonde snel uit)

-> Type derivatie beïnvloedt de OS niet

-> Robot-geassisteerde radicale cystectomie

-> heeft gelijkaardige oncologische resultaten als open radicale cystectomie in ervaren handen. Ziektevrij overleving, kankerspecifieke overleving en algemene overleving was gelijkaardig in alle beschikbare gerandomiseerde trials. De grootste single-center studie met mediane follow-up van 5 jaar bevestigde deze bevindingen en kon geen verschil aantonen in 'atypisch' herval zoals trocarpoortmetastase of peritoneale carcinomatose.

-> duurt langer en is duurder voor de maatschappij dan open heelkunde. De hospitalisatieduur is korter en het bloedverlies is geringer. Tot nu toe kon niet consistent aangetoond worden dat er minder pijnbeleving, minder darmileus of minder wondproblemen zijn bij de robot-geassisteerde aanpak. De kwaliteit van de studies is echter gering en er is enorme bias door zowel intra-als extracorporele derivatietechnieken toe te laten in deze trials. Meer studie is dus nodig om aan te tonen of een pure intracorporele derivatie hier beter zou scoren.

-> LMWH 30dagen verder geven postoperatief

*Gouden standaard

*Aangewezen bij **T2-T4a, No-Nx, M0 tumoren**.

*Andere indicaties zijn hoog-recurrente T1G3 (very high risk group cfr infra) en BCG-resistente Tis tumoren.

Very High Risk	Stage, grade with additional clinical risk factors: • Ta HG/G3 and CIS with all 3 risk factors • T1G2 and CIS with at least 2 risk factors • T1 HG/G3 and CIS with at least 1 risk factor • T1 HG/G3 no CIS with all 3 risk factors
-----------------------	---

Risk factors: age>70, multiple papillary tumours, tumour diameter > 3 cm

Patiënten in de 'very high-risk groep' hebben een extreem hoge kans op tumorprogressie (58,6% op 10 jaar) en radicale cystectomie dient in deze gevallen besproken te worden.

**Lymfeklierdissectie van het kleine bekken* wordt aanbevolen.

**Urethrectomie* wordt aanbevolen bij aantasting van de blaashals bij de vrouw of urethra prostatica bij de man.

Bewezen aantasting van de urethra prostatica bij de man (rond het niveau van de colliculus) bij transurethrale resectie betekent niet automatisch een noodzaak tot urethrectomie tijdens cystectomie. Noch betekent dit automatisch dat het onmogelijk is om een orthotope neoblaas aan te leggen. De strikte voorwaarde hiervoor is dat een peroperatieve vriescoupe op de urethra tijdens cystectomie negatief is voor carcinoom.

* Neoblaas wordt altijd aangeboden wanneer oncologisch verantwoord (lokalisatie en uitgebreidheid tumor) en internistisch verantwoord (nierfunctie) en na uitleg van alle voor-en nadelen tav bricker urostoma.

* Zenuwsparende aanpak bij de mannen en baarmoeder-en vaginasparende aanpak bij de vrouwen wanneer gewenst en oncologisch verantwoord.(lokalisatie tumor)

* Bij voorkeur heekunde binnen de 3 maand na diagnose van invasief blaascarcinoma (na 3 maand is er een verhoogd risico op kanker-specifieke mortaliteit) Niet van toepassing bij patiënten die neo-adjuvante chemotherapie krijgen.

*QoL studies die zowel pre als postoperatief QoL vergeleken toonden aan dat de QoL na heekunde initieel daalt en terug op baseline is na 24 maanden. (Domeinen algemene gezondheid, functionaliteit en emotioneel welbevinden)

5.2.2. Systemische therapie

Algemene bemerkingen

- Kleine reeksen, verkeerde statistiek, gebruik van non-standaard therapie, verouderde chemotherapie-schema's etc ... maken de rol van *adjuvante* chemotherapie reeds jaren discutabel ! Te overwegen bij T3/T4 of LN positieve tumoren als er geen neo-adjuvante chemotherapie werd gegeven.
- Echter: *neoadjuvante* chemotherapie (NAC) op basis van MVAC heeft bewezen winst in overleving . Winst dient wel steeds afgewogen te worden tav toxiciteit. In praktijk komt slechts 50 % van de patienten in aanmerking voor NAC. In de toekomst zal de winst van chemotherapie mogelijks nog beter voorspeld worden door immunohistochemie en

moleculaire merkers. Commercieel voorbeeld is de 'decipher bladder score' heden beschikbaar in de USA. Neo-adjuvante immunotherapie loopt in klinische trials en zal voor een subset van patiënten mogelijks de voorkeur krijgen op chemotherapie.

Neo-adjuvant

- Hoofddoel = behandelen van micrometastasering. Bijkomstig doel = inkrimpen van primaire tumor
- Fase-3 studie cystectomie versus neo-adjuvant chemotherapie MVAC + cystectomie is meest onderbouwde studie
 - OS na 5 jaar 57% chemo + chirurgie groep vs 43% chirurgie groep
 - Complete response in cystectomie specimen 38% chemo + chirurgie groep vs 15% chemo groep
- *Meta-analyse* toont significante winst in overleving.
- Neo-adjuvante chemotherapie wordt enkel toegepast indien consensus op het MOC.
- Beste resultaten als optimale chemotherapie gevolgd door optimale heekunde.
- Accelerated MVAC wordt verkozen boven klassieke MVAC.
- Geen carboplatinum bij NAC !
- Praktisch:
 - Voor start chemotherapie: staging met CT thorax – abdomen (afloofase urinewegen)
 - Na 2 cycli:
 - CT thorax en abdomen (afloofase urinewegen)
 - Nut van aanvullende MRI klein bekken te overleggen met uroloog (ikv neoblaas, zenuwsparring of vagina- en baarmoedersparing)
 - Co bij uroloog (+- cystoscopie), plannen ingreep 4-6 weken na de laatste (= 4^e MVAC)
 - Na 4 cycli:
 - CT thorax en abdomen (afloopstudie urinewegen)
 - Consult uroloog

Er is geen bewijs dat CT, PET-CT of MRI op een adequate manier (niet metastatische) progressie onder chemotherapie kunnen detecteren. Toegenomen symptomen (door lokale doorgroei) of indruk van progressie op cystoscopie kunnen een reden zijn om chemotherapie vroegtijdig te stoppen en over te gaan tot cystectomie.

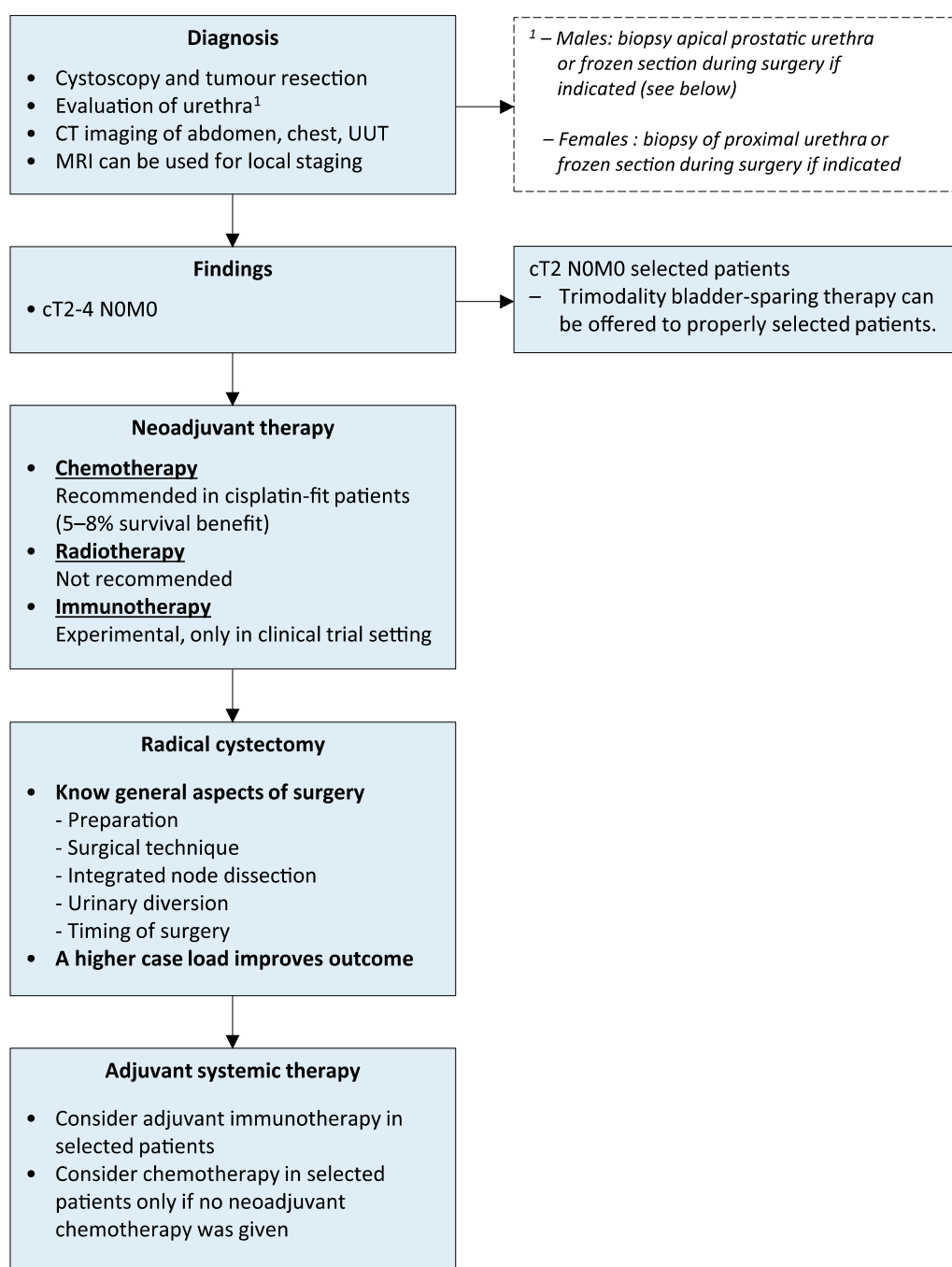
PS:

1. LVI of hydronefrose of cT3 /cT4 of LN + of micropapillaire of kleincellige variant: "high risk patienten": zeker NAC overwegen.
2. bij neo-blaas: liefst NAC ! Als toch adjuvante chemotherapie: eerst blaassonde steken !
3. bij sarcomatoide of plasmocytoide (CAVE: peritoneale meta's) varianten: eerst heekunde (en evt nadien adjuvante chemotherapie). Bij pure SCC en pure adenocarcinoma's: eerst heekunde (rol van radiotherapie ?)

Adjuvant

- Bij T3/T4 of LN +: adjuvante chemotherapie (4 cycli cisplatine + gemcitabine) overwegen (als geen neo-adjuvante chemotherapie werd gegeven).
- Bij ypT2-T4 of ypN+ of pT3/pT4 of pN+ (cisplatin ineligible): adjuvante therapie met nivolumab (als PDL1 score > of = 1 %) gedurende een periode van 1 jaar -> Ziektevrije overleving op 12 maanden +-67% tov +- 46% zonder nivolumab
- Bij oude, verzwakte patiënten of bij slechte nierfunctie: carboplatine-gemcitabine
- In praktijk: 30 % kan geen adjuvante chemotherapie meer krijgen na heerkunde.

Figure 7.1: Flow chart for the management of T2–T4a N0M0 urothelial bladder cancer



Palliatief

1^e lijn

Cisplatinum-eligible:

- **Cisplatine + gemcitabine:** even goed als MVAC met minder toxiciteit: 4 tot 6 cycli
Als SD of PR of CR na platinum based chemotherapie: immuuntherapie met avelumab als maintenance therapie

Cisplatinum-ineligible:

- Criteria:

Table 1 Relative exclusion criteria for treatment with cisplatin in patients with metastatic bladder cancer

Any one of the following:

ECOG PS ≥ 2 , or KPS 60%–70%
Creatinine clearance < 60 mL/min
CTCAE v4 grade 2 or greater peripheral neuropathy
Grade 2 or greater audiometric hearing loss
NYHA class III or greater heart failure

Note: Data from Galsky et al.⁴⁰

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KPS, Karnofsky Performance Status; NYHA, New York Heart Association.

- Als alle criteria voldoende én creatinine clearance tussen 50 en 60 ml/minuut: “split-dose” cisplatinum overwegen (*Kim et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76:141-153*).
- **Carboplatine + gemcitabine:** valabel alternatief bij ouderen, bij nierinsufficiëntie...
Als SD of PR of CR na platinum based chemotherapie: immuuntherapie met avelumab als maintenance therapie

Als platinum ineligible: Atezolizumab of Pembrolizumab:

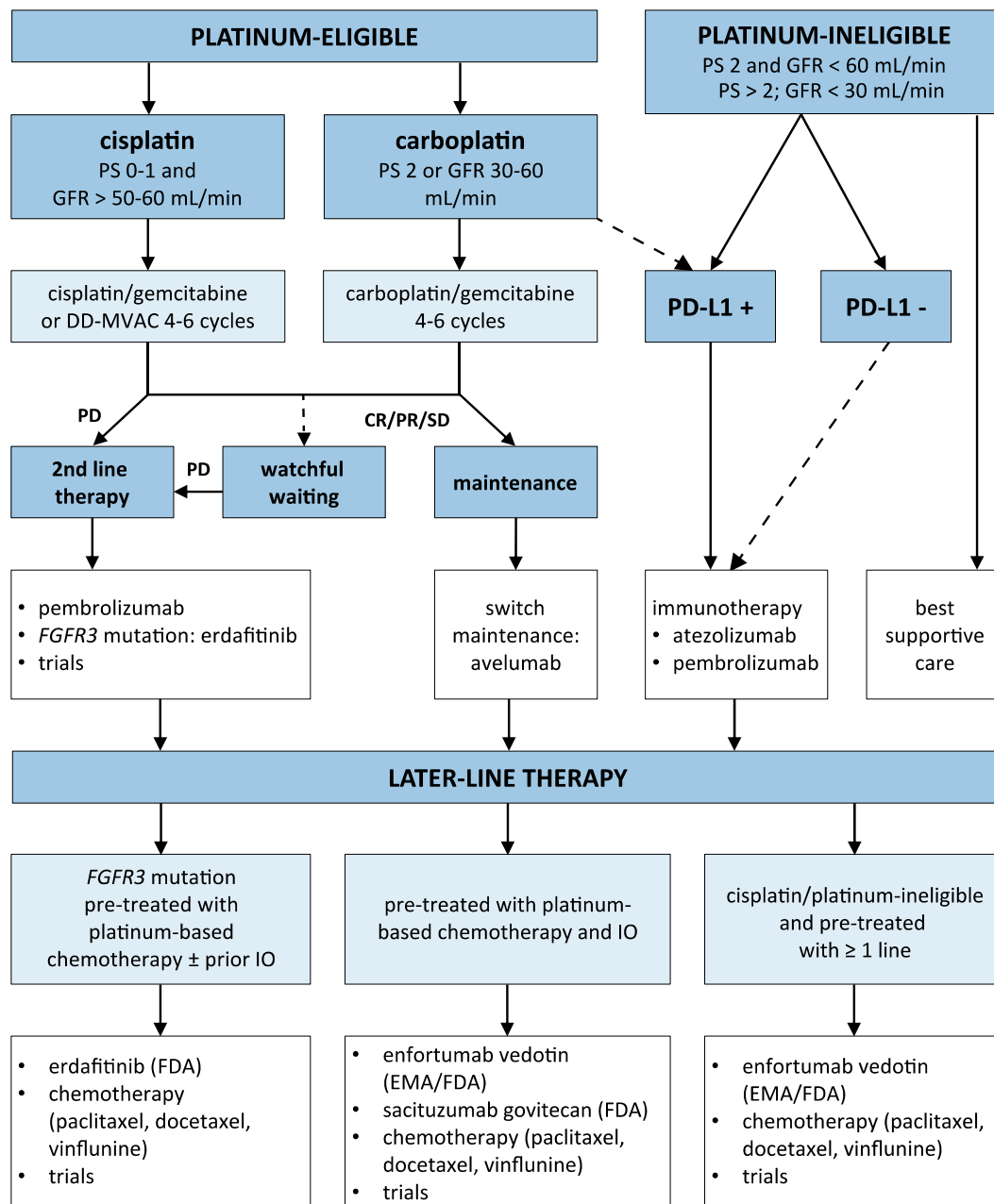
- Atezolizumab als PDL1 expressie $> \text{of} = 5\%$
- Pembrolizumab als CPS score $> \text{of} = 10$

2^e lijn

- **Immunotherapie:**
 - Checkpoint-inhibitoren zijn standaardbehandeling na platinum chemotherapie indien nog geen immuuntherapie werd gegeven.
 - Pembrolizumab is terugbetaald.
- Enfortumab Vedotin is beschikbaar na platinum chemotherapie en na PDL-1 inhibitoren
Belangrijkste bijwerkingen: huidtoxiciteit, hyperglycemie, PNP, droge ogen.

PS: een deelname aan een clinical trial kan overwogen worden: hiervoor dient contact opgenomen te worden met het Oncologisch Studiecentrum (<https://www.azstlucas.be/studies#oncologisch-studiecentrum>)

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer*



*Treatment within clinical trials is highly encouraged.

----- Dotted line: represents a treatment option which is not approved worldwide.

BSC = best supportive care; CR = complete response; DD-MVAC = dose dense methotrexate vinblastine doxorubicin cisplatin; EMA = European Medicines Agency; EV = enfortumab vedotin; FDA = US Food and Drug Administration; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate; IO = immunotherapy; PR = partial response; PS = performance status; SD = stable disease.

Bron EAU guidelines

Bron : ESMO guidelines 2019

	Standard therapy	When standard therapy is not possible
Unselected platinum-refractory.	ICI [I, A]	ChT [II, B] Enfortumab vedotin [III, B]* [5]
Platinum-refractory with FGFR DNA alterations [4]	ICI [I, A] Erdafitinib [III, B]*	ChT [II, B]
>1 year from first-line ChT treatment	ICI [I, A]	Cisplatin-based ChT rechallenge [IV, B]
ICI-refractory, ChT-naïve	Platinum based-ChT [IV, B] [3]	
Platinum-based ChT and ICI-refractory	Enfortumab vedotin [III, B]* Erdafitinib [III, B]* (with selected FGFR DNA alterations) ChT [II, B]	

5.2.3. Radiotherapie

5.2.3.1 Curatief

❖ Adjuvant

- EAU 2021 adviseert om adjuvante radiotherapie (dosis 45-50.4 Gy, ev sandwich met adjuvante chemotherapie) na cystectomie te overwegen bij
-pT3b/4
-N+

-+ sectieranden

Dit is echter geen standaard aanpak en dient te worden overlegd op het MOC. Er zijn enkel beperkte retrospectieve data met mogelijk selectie bias. Er zijn geen prospectieve data.

Fractionatie:

D50 Van 50 Gy pelvis + cystectomie bed +/- SIB FDG + Lnn tot D 50 van 68 Gy (25 x 2.72 Gy) EQD 2 10: 72 Gy).

❖ Primair

Radicale cystectomie blijft de standaardbehandeling van een spierinvasief carcinoma. Trimodality therapy (TMT) bestaande uit maximale transurethrale resectie van de blaastumor (TURB) gevolgd door concomittante radiochemotherapie, is een blaassparend alternatief voor heekunde in goed geselecteerde ptn. Als je kijkt naar de overlevingscurves dan ligt deze bij cystectomie ook net iets hoger dan bij bestraling. **In de literatuur zien we dat de kans op completer respons varieert tussen**

de 60 en 80% waarbij de 5 jaars overleving vergelijkbaar is bij vele andere studies met radicale cystectomie

Kanttekening is wel dat deze twee behandelingen niet zomaar met elkaar vergeleken kunnen worden. In de meeste studies werd radiotherapie vooral gegeven aan mensen die al in minder goede conditie zijn. Tot nu toe is er geen echt gerandomiseerd onderzoek die beide behandelingen met elkaar vergelijkt. De SPARE studie werd zo geïnitieerd door de UK maar is vroegtijdig gesloten oww te weinig patiënten inclusie

*Trimodality therapie (TURB +chemoradiatie) als behandeloptie bij :

- **Contra-indicatie voor heeldkunde bv.** oudere patiënten of bij patiënten die geen cystectomie aankunnen
- **Kleine solitaire tumoren (T2-T3 (bij voorkeur niet T3b/T4, N0, M0 tumoren)**
- **cN0**
- **Geen multifocale CIS**
- **Geen hydronefrose**

Functioneel goede blaas en normale hogere urinewegen* gecombineerd met cisplatine: dosis 40 mg/m² wekelijks Opmerking: *Optimale chemotherapie schema is nog niet gedefinieerd in powered randomized clinical trials, bv cisplatinum + 5FU, cisplatinum en paclitaxel, 5FU en mitomycine, of gemcitabine 100mg /m3 weekl alleen ??*

Fractionatie:

1. Klassieke fractionatie

30-33 fracties van 2 Gy/5x per week (60-66Gy)

ev in split-course na 40 Gy (zo respons op cystoscopie RT tot 64-66Gy-bij onvoldoende respons: cystectomie). 5-10 j OS bedraagt 48-57% en 30-36%. Split course enkel voor fitte ptn die nog cystectomie zouden aankunnen.

2. Hypofractionatie (standard of care)

20 fracties 2.75/5x per week (55 Gy) Gy

*Volgens meta-analyse van 2 multicenter fase III studies werden 2 meest voorkomende radiotherapie schema's geëvalueerd met name 55 Gy in 20 fracties over 4 weken versus 64 Gy in 32 fracties over 6.5 weken. De 5 jaar invasieve locoregionale recurrence rate was 20% in beide groepen -toxiciteit was gelijkaardig. Na aanpassing voor leeftijd, geslacht, stadium, Hb en neoadjuvant CT moderate hypofractionatie was geassocieerd met lager risico op locoregionale recurrence. Dit schema is dus ook **standard of care**.*

Nota: Node + blaas: inclusie pelvis cfr NRG richtlijnen tot 44 Gy in 20 fracties

3. Extreme hypofractionatie (elderly schema)

6 fracties van 6 Gy /1x per week (36 Gy)

Intekening:

Blaas met uitbreiding naar de urethra 1,5cm bij mannen/ 1cm bij vrouwen (indien diffuus ca in situ) Bij partiële blaasbestraling wordt vaak iets hogere terugval in de blaas gezien-het inschatten van de exacte locatie op cystoscopie-MRI en CT is vaak moeilijk.

Inclusie al dan niet pelviene lymfeklieren staat ter discussie. Uit studies is de kans op pelviene terugval na bestraling blaas < 10%.

Bij voorkeur anisotrope marge vnl craniaal en anterior zijn er de grootste verschuivingen teruggevonden.

Nevenwerkingen bestraling:

Indien de klieren meegenomen worden in het bestralingsveld kan het zijn dat patiënten last hebben van frequentere ontlasting, diarree of krampen. Dit komt onder controle mits aanpassing dieet of

inname loperamide. Verder is er mogelijk last van proctitis met urgency voor stoelgang of tenesme klachten –dit is van tijdelijke aard.

Voor de start van de bestraling is het belangrijk dat patiënten een goede urinaire functie hebben –zo niet, dan is blaassparende therapie wellicht niet evident oww het feit dat we toch een toename zien in urinaire klachten met name dysurie, pollakisurie, symptomen gelijkaardig aan een urineweginfectie.

De lange termijn nevenwerkingen blijven beperkt tot minder dan 5 % zowel GI als voor mictie. De belangrijkste nevenwerking op lange termijn is het ontwikkelen van een schrompelblaas door fibrosevorming in de blaaswand. De opslagcapaciteit van de blaas wordt dan een stuk minder

- *Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. James ND, Hussain SA et al. N Engl J Med. 2012 Apr 19; 366 (16): 1477-88.*
- *Fonteyne : what is the optimal dose, fractionation and volume for bladder radiotherapy. Clin Oncol 2021.*
- *Choudhury et al.: phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. JCO 2011.*
- *Fontenye et al: adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for patients with high-risk muscle invasivae bladder cancer: results of a multicentric phase II trial. Eur Urol Focus 2021.*

5.2.3.2 Palliatief

- Definitieve tumorcontrole:
3x7-8 Gy in 1 week gegeven met interval van minimaal 1 dag
- Hemostatische radiotherapie
1x10 Gy
- Pijnlijke bot-/kliermetastasen
1x10 Gy
5x 4 Gy
10X 3 Gy

5.2.4 Brachytherapie

Bij solitaire tumoren <5cm, zonder voorgeschiedenis van multipole oppervlakkige

Blaastumoren en niet in de buurt van de blaashals.

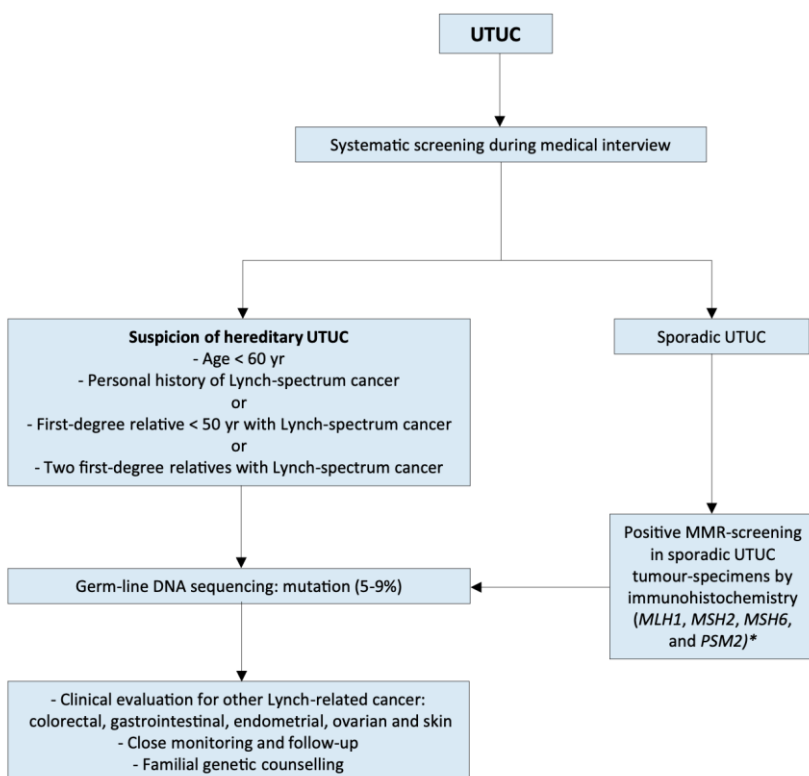
Deze behandeling vindt voorlopig niet plaats in ons ziekenhuis

5.3. Behandeling ureter en pelviscarcinoom (UTUC)

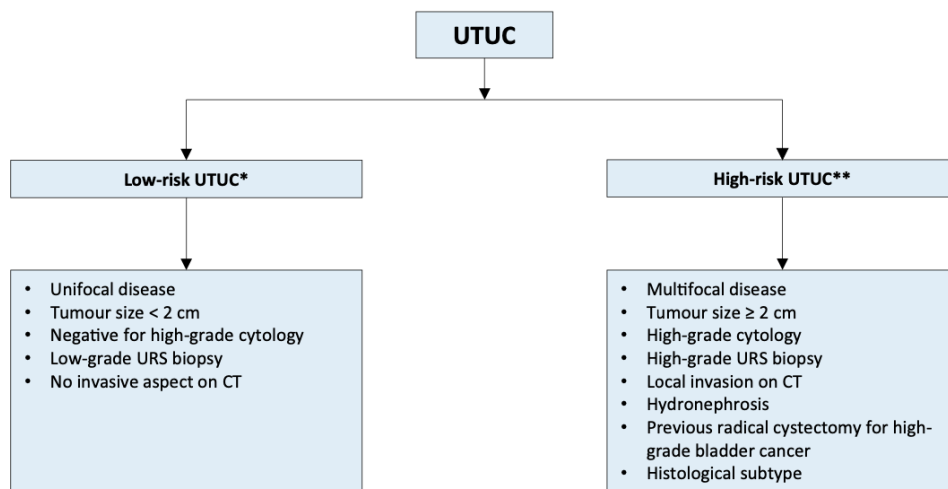
Algemene bemerkingen:

- Slechts 5-10% van alle urotheelcelca zijn upper tract ca. Pyelumtumoren komen 2 x zo vaak voor als uretertumoren. Ongeveer 2/3^{de} van deze tumoren zijn invasief bij diagnose, 9% is reeds gemetastaseerd bij diagnose.

- Denk aan lynch syndroom cfr tabel hier onder uit EAU guidelines 2023



- Maak onderscheid tussen low en high risk

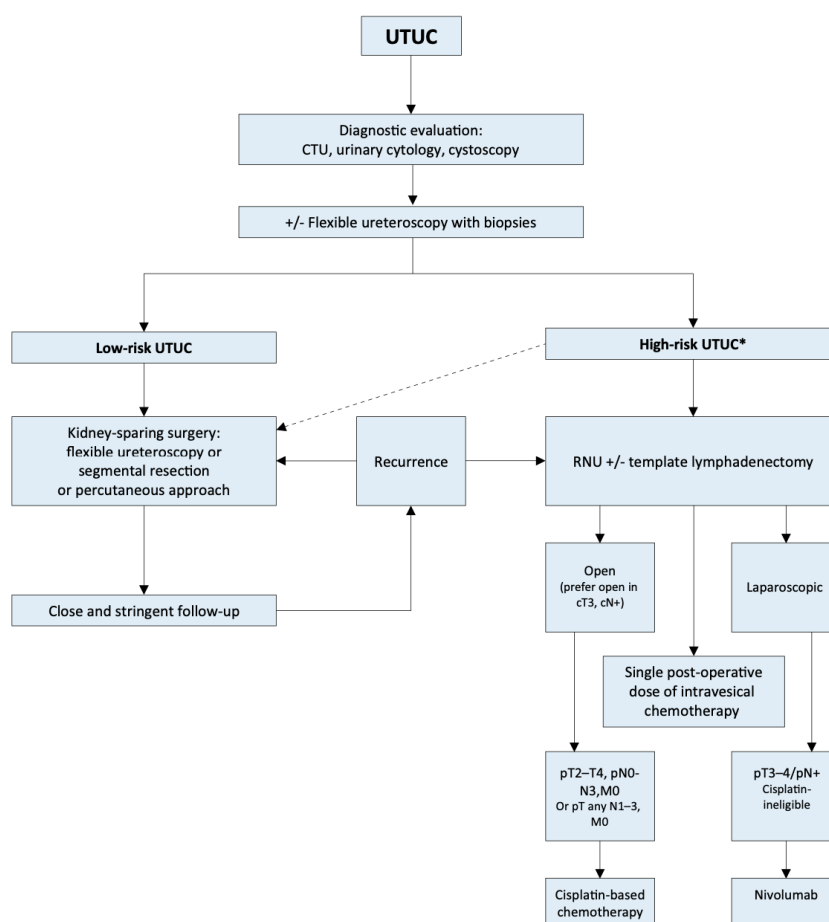


CT = computed tomography; URS = ureteroscopy; UTUC = upper urinary tract urothelial carcinoma.

* All these factors need to be present.

**Any of these factors need to be present.

- Niersparend wanneer oncologisch verantwoord



**In patients with solitary kidney, consider a more conservative approach.*

CTU = computed tomography urography; RNU = radical nephroureterectomy; UTUC = upper urinary tract urothelial carcinoma.

5.3.1. Heelkunde

*Low risk tumoren (<2cm, unifocaal, niet invasief aspect op urografie en low grade cytology):

Niersparende heelkunde is toegelaten

- Proximaal: endoscopisch of percutaan
- Distaal: idem of resectie ureter

*High risk tumoren:

- T2: laparoscopische ureterectomie + postoperatieve intravesicale chemotherapie
- T3-T4: open tijd voor de ureter toepassen

5.3.2. Systemische therapie

Neo-adjuvant

*evt bij locally advanced tumoren (cfr. blaascarcinoom)

Adjuvant

*recente data geven winst in DFS (en OS) weer.

*indicatie: (T2)-T3-T4 en N+ tumoren.

*4 cycli adjuvante chemotherapie op basis van (cis)platinum + gemcitabine (cfr. POUT-trial): te starten < 90 dagen post-operatief.

*Indien platinum ineligibel: nivolumab overwegen als pT3/pT4 of pN+ (of ypT2-pT4 of ypN+) als PDL1 score > of = 1 %.

*adjuvante eenmalige blaasinstillatie met mitomycine voor de 10^{de} postop dag vermindert de kans op recidief in de blaas

Palliatief

*cfr. blaascarcinoom

5.3.3. Radiotherapie

*cfr. blaascarcinoom

6. Follow-up

6.1. Follow-up na TUR voor oppervlakkige blaastumoren

Verschillende modellen bestaan om de kans op herval en progressie van oppervlakkige blaastumoren te berekenen. Het in 2006 ontwikkelde model van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) baseert zich op de WHO 1873 classificatie. Dit model laat toe om vrij snel online de kans op herval en progressie na 1 en 5 jaar te berekenen. (<https://www.omnicalculator.com/health/eortc-bladder-cancer>).

Cystoscopie op *3 maand* na TUR. De verdere cystoscopische follow-up is afhankelijk van de prognostische factoren van de tumor.

Bij **low risk** tumoren (Ta G1 < 3 cm) zonder recidief op 3 maand kan de volgende cystoscopie worden uitgesteld tot 9 maand postop en dan jaarlijks gedurende 5 jaar.

Herval van ziekte in de low risk groep is bijna altijd low stage en low grade. Dergelijk herval is meestal niet levensbedreigend en vroegdetectie is niet per definitie van belang voor succesvolle behandeling. De kans op herval bij dergelijke tumoren na 5 jaar is klein.. Op basis van deze bevindingen kan na een periode van 5 jaar zonder herval opvolging gestaakt worden.

Bij **high risk en very high risk conservatief behandelde patiënten**: jaarlijks urografie en ook telkens urinecytologie. Cystoscopische opvolging:

- > alle 3 maand gedurende 24 maanden
- > alle 6 maand tot 60 maanden
- > jaarlijks gedurende de rest van patiënten hun levensduur.

De kans op herval na high risk en very high risk is niet zeldzaam zelfs na 10 jaar tumorvrij interval. Herval is meestal hooggradig en uitstel van behandeling kan levensbedreigend zijn. Dit verklaart de EAU aanbeveling om deze patiënten levenslang op te volgen.

6.2. Follow-up na radicale cystectomie

De kans op herval in het pelvis bedraagt 5-15% en is meestal binnen de 24 maanden. Metastasering buiten het kleine bekken wordt gezien in tot 50% van de patiënten. Bijna 90% van dit herval binnen de 3 jaar na heekkunde.

De kans op urethra herval bedraagt 4,4% en de kans op upper urinary tract herval 4-10%.

*Het is noodzakelijk om elke vorm van urinaire derivatie na cystectomie op te volgen en het goed functioneren ervan te documenteren.

*Follow-up onderzoeken met als doel een vroegtijdig tumorrecidief of –progressie op te sporen zijn optioneel en afhankelijk van het individuele risicoprofiel en de therapeutische consequenties die een vroege detectie zou hebben. De prognose bij herval zowel pelvien als metastatisch is slecht en het is niet zeker dat vroegdetectie de overleving zou beïnvloeden. Toch raad de 'EAU guideline panel on bladder cancer' aan om de eerste 3 jaren 6 maandelijks een CT thorax/abdomen + afloopstudie te verrichten. Nadien Jaarlijks tot 5 jaar postop. Na deze 5 jaar opvolging op individuele basis.

*Follow-up na urinaire derivatie:

Jaar 1: om de 3-4 maand

- Echo nieren en reservoir (of beeldvorming ikv oncologische FU)
- Electrolieten, serumcreatinine
- Base excess.

Jaar 2-3: om de 6 maand

- Echo nieren en reservoir (of beeldvorming ikv oncologische FU)
- RX overzicht abdomen.
- Electrolieten, serumcreatinine
- Base excess.

Jaar 4: jaarlijks

- Echo nieren en reservoir (of beeldvorming ikv oncologische FU)
- RX overzicht abdomen.
- Electrolieten, serumcreatinine.
- Base excess.
- Vitamine B12.

Vanaf 5 jaar idem maar tevens endoscopie van vervangblaas gezien de kans of tumorontwikkeling.

6.3 Follow-up UUTT

De kans op herval in de blaas zelf bedraagt 22-47% afhankelijk van de graad. De kans op herval in de contralaterale zijde bedraagt 2-5%.

Na Nefro-ureterectomie: (level of evidence is zwak)

- High risk:

- Jaar 1 en 2: alle 3 maand cystoscopie en alle 6 maand urografie en CT thorax
- Nadien jaarlijks idem

- Low risk:

- Jaar 1: cystoscopie op 3 en 12 maanden
- Nadien jaarlijks

-Zo niersparende (endoscopische) aanpak:

- Zo low risk: Cystoscopie en Ct urografie op 3m en 6 m, nadien jaarlijkse voor 5 jaar. Na 3 maand ook redo-ureteroscopie te doen.
- Zo high risk tumor werd teruggevonden: ureteroscopie + selectieve cytologie op 3m en 6 maand

7. Referenties

- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859.
- Winkler E et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. The journal of urology 2004, volume 171: 561-569.
- Culp et al. Refining patient selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. J Urol. 2014 Jan;191(1):40-7.
- Svatek RS et al. The effectiveness of off- protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 2010;16:4461–7.
- Galsky et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer . J Clin Oncol 2016. 34:825-832.
- Sternberg CN et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16:76–86.
- Von der Maase et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
- Rosenberg et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial c
Volume 387, Issue 10031, 7–13 May 2016, Pages 1909–1920
- Seisen T et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):852. Epub 2017 Jan 3.
- Birtle AJ et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer. Presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium
- Ananya Choudhury et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: and individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2): 246-255.
- Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. Hafeez S. Et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017 May 1; 98 (1): 115-122

8. Bijlagen

8.1. Nivolumab

Paragraaf 8060000 (nivolumab)

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
- behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)
- adjuvante behandeling van melanoom bij volwassen rechthebbenden waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd (monotherapie)
- behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
- behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met ipilimumab)
- behandeling van volwassen rechthebbenden met recidiverend of refractair klassiek Hodgkin-lymfoom na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en een behandeling met brentuximab vadoctin (monotherapie)
- behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassen rechthebbenden die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassen rechthebbenden met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie (in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie)
- behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC, oesophageal squamous cell carcinoma) na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom (in combinatie met ipilimumab)
- adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben (monotherapie)
- eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met HER2 negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD L1 expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5 in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie (opmerking: farmaceutische specialiteiten op basis van tegafur, gimeracil en oteracil zijn in deze indicatie niet vergoedbaar; farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine zijn niet vergoedbaar in deze indicatie indien gebruikt bij rechthebbenden met een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang of oesofagus)
- eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden (in combinatie met cabozantinib)
- in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$

(Opgelet: farmaceutische specialiteiten op basis van capecitabine en de farmaceutische specialiteit Teyuno® worden niet vergoed in deze indicatie)

- adjuvante behandeling van volwassen rechthebbenden met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC, muscle invasive urothelial carcinoma) met een tumorcel-PD-L1-expressie > of = 1% en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC (monotherapie)

• OF voor :

- de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie) (uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden)

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel nivolumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt niet in aanmerking voor de vergoeding van nieuwe rechthebbenden indien ze gebruikt wordt voor:

- de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden na falen van eerdere platina-bevattende therapie (monotherapie)

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met nivolumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van nivolumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.2 Pembrolizumab

Paragraaf 8090000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel pembrolizumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)

- de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij rechthebbenden van 12 jaar tot en met 17 jaar (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumour proportion score (TPS) $\geq$ 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties (monotherapie)

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassen rechthebbenden met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS $\geq$ 1 % en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie). Rechthebbenden met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met de betrokken specialiteit

- behandeling van volwassen rechthebbenden met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald of na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT geen behandelingsmogelijkheid is (monotherapie)

- behandeling van kinderen van 3 jaar tot 18 jaar met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) heeft gefaald of na minstens twee eerdere behandelingen indien ASCT geen behandelingsmogelijkheid is (monotherapie)

- **behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden die eerder platinumbevattende chemotherapie hebben ondergaan (monotherapie)**

- eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-plaveiselcel-NSCLC bij volwassen rechthebbenden met tumoren zonder EGFR- of ALK-positieve mutaties, in combinatie met pemetrexed en platinumbevattende chemotherapie

- adjuvante behandeling bij volwassen rechthebbenden met stadium III-melanoom bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- adjuvante behandeling bij volwassen rechthebbenden met stadium IIB- of stadium IIC-melanoom bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- adjuvante behandeling bij rechthebbenden vanaf 12 jaar tot en met 17 jaar met stadium IIB- of stadium IIC- of stadium III-melanoom bij wie bij wie complete resectie heeft plaatsgevonden (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd plaveiselcel-NSCLC bij volwassen rechthebbenden in combinatie met carboplatine en paclitaxel

- de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassen rechthebbenden in combinatie met axitinib
 - de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd of inoperabel terugkerend hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HNSCC) bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 (monotherapie of in combinatie met platinum- en 5-fluoro-uracil (5 FU)-chemotherapie)
 - de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) colorectaalcarcinoom bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)
 - de behandeling van lokaal terugkerende inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 en die niet eerder chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen, in combinatie met chemotherapie op basis van paclitaxel of gemcitabine en carboplatine of nabpaclitaxel (opmerking: nab-paclitaxel is in deze indicatie niet vergoedbaar)
 - de behandeling van gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom bij volwassenen met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinabevattende therapie in welke setting dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling, in combinatie met lenvatinib
 - de adjuvante behandeling van volwassenen met niercelcarcinoom met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies (monotherapie)
 - de behandeling van aanhoudend, terugkerend of gemetastaseerd cervixcarcinoom bij volwassenen bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 1 , in combinatie met chemotherapie met of zonder bevacizumab (let op: bevacizumab wordt niet vergoed in deze indicatie in combinatie met carboplatine en paclitaxel)
 - de behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel of gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) colorectaalcarcinoom na eerdere fluoropyrimidinebevattende combinatietherapie (monotherapie)
 - de behandeling van volwassen rechthebbenden met gevorderd of terugkerend microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) endometriumcarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na eerdere behandeling met een platinumbevattende therapie in welke behandelingsfase dan ook en die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of bestraling (monotherapie)
 - de behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel of gemetastaseerd microsatellietinstabiel (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) maagcarcinoom, dunndarmcarcinoom, of galweg- of galblaascarcinoom met ziekteprogressie tijdens of na ten minste één eerdere behandeling (monotherapie)
 - de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie.
- OF voor
 - de eerstelijnsbehandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd carcinoom van de slokdarm of HER-2-negatief adenocarcinoom van maag-slokdarm-overgang, bij volwassen rechthebbenden bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS ≥ 10 , in combinatie met platinum- en fluoropyrimidinebevattende chemotherapie (let op: de farmaceutische specialiteit Teyuno wordt niet vergoed in deze indicatie). In gevallen waarin de rechthebbende eerder met een “checkpoint inhibitor” therapie werd behandeld, wordt de behandeling op basis van pembrolizumab

niet vergoed als een tumorprogressie onder deze vorige therapie werd waargenomen (opmerking: voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.11.2022 geldt de bijkomende beperking in verband met de tumorprogressie niet).

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassen rechthebbenden die niet in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van cisplatine (Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, creatinine clearance less than 60 mL/min, grade > or = 2 hearing loss, grade > or = 2 neuropathy, and/or New York Heart Association Class III heart failure) en carboplatine en bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een combined positive score (CPS) > of = 10 (monotherapie) (opmerking: voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet; voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.04.2021 geldt de bijkomende beperking betreffende carboplatine niet)

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel pembrolizumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met pembrolizumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van pembrolizumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.3 Atezolizumab

Paragraaf 9120000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel atezolizumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt

- voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

- de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassen rechthebbenden (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met extensive-stage kleincellige longcarcinoom (ES-SCLC), in combinatie met carboplatine en etoposide

- eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten rechthebbenden met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben op $\geq 50\%$ tumorcellen (TC) of $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immuuncellen (IC) en die geen EGFR-gemuteerd of ALK positief NSCLC hebben (monotherapie).

- in combinatie met nab-paclitaxel voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met inoperabel lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (TNBC) bij wie de tumoren een PD-L1-expressie hebben van $> \text{ of } = 1\%$ en die niet eerder chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen.

- de adjuvante behandeling na volledige resectie en platina-bevattende chemotherapie voor volwassen rechthebbenden met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met een hoog risico op recidief bij wie de tumoren PD-L1-expressie hebben op $> \text{ of } = 50\%$ van de tumorcellen (TC) en die geen EGFR- mutatie of ALK-positieve NSCLC hebben (monotherapie)

- Of voor :

- **de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen rechthebbenden die niet in aanmerking komen voor chemotherapie op basis van cisplatine (Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2, creatinine clearance less than 60 mL/min, grade $> \text{ or } = 2$ hearing loss, grade $> \text{ or } = 2$ neuropathy, and/or New York Heart Association Class III heart failure) en carboplatine en bij wie de tumoren een PD-L1-expressie van $> \text{ of } = 5\%$ vertonen (monotherapie)(opmerking: voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.08.2018 geldt de bijkomende beperking in verband met PD-L1-expressie niet; voor rechthebbenden wiens behandeling is opgestart vóór 01.04.2021 geldt de bijkomende beperking betreffende carboplatine niet)**

- in combinatie met bevacizumab, paclitaxel en carboplatine, voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerd niet-plaveiselcel niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) indien de rechthebbende voldoet aan minstens 1 van de volgende bijkomende voorwaarden:

1. de tumor vertoont een mutatie van het EGFR-gen of is ALK-positief zoals werd aangetoond door middel van minstens een van volgende voor longcarcinoom gevalideerde testen: IHC, ISH of NGS (next generation sequencing). De test(en) moeten worden uitgevoerd in laboratoria die de validatie van de analyseprocedures kunnen garanderen. De rechthebbende heeft targeted therapy gekregen vóór de behandeling met betrokken specialiteit

2. de rechthebbende vertoont één of meerdere levermetastasen vastgesteld bij abdominale CT-scan of MRI

- de behandeling van volwassen rechthebbenden met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) na eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie (monotherapie) (uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden)

- de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC, die geen EGFR-gemuteerd of ALK-positief NSCLC hebben, in combinatie met nab-paclitaxel en carboplatine (uitsluitend voor verlengingen van de vergoeding voor de behandeling van reeds bestaande rechthebbenden) (ter info: nab-paclitaxel wordt niet vergoed in deze indicatie)

- de behandeling van volwassen rechthebbenden met gevorderd of inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) in combinatie met bevacizumab die niet eerder zijn behandeld met systemische therapie. De rechthebbende voldoet aan minstens 1 van de volgende bijkomende voorwaarden :

1. De rechthebbende lijdt aan een gevorderde carcinoom en is van status Child Pugh A en stadium BCLC C die niet eerder zijn behandeld met systemische therapie

2. De rechthebbende lijdt aan een inoperabel hepatocellulair carcinoom en is van status Child Pugh A en stadium BCLC B die niet in aanmerking komt voor levertransplantatie of locoregionale therapie, of indien de locoregionale therapie mislukt

Deze behandeling is slechts vergoed als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige vergoeding van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel atezolizumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel atezolizumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt niet in aanmerking voor de vergoeding van nieuwe rechthebbenden indien ze gebruikt wordt voor:

- behandeling van volwassen rechthebbenden met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) na eerdere behandeling met platina-bevattende chemotherapie (monotherapie);

- de eerstelijnsbehandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerd niet-plaveiselcel NSCLC, die geen EGFR-gemuteerd of ALK-positief NSCLC hebben, in combinatie met nab-paclitaxel en carboplatine.

a') De betrokken specialiteit blijft vergoed bij volwassen rechthebbenden met gevorderd of inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet eerder zijn behandeld met systemische therapie, bij wie de behandeling met de betrokken specialiteit in combinatie met bevacizumab werd gestart voor het in werking treden van deze reglementering voor zover de vergoeding reeds werd goedgekeurd op basis van een aanvraag via het e-health platform.

a'') Voor een rechthebbende die, vóór de inwerkingtreding van dit besluit, reeds werd behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van atezolizumab die in deze paragraaf wordt vermeld en die werd vergoed overeenkomstig de voorwaarden voor deze specialiteit vermeld in paragraaf 10320000 van hoofdstuk IV vóór de wijziging van de regelgeving en die vóór aanvang van de behandeling aan de voorwaarden vermeld onder punt a) van deze paragraaf voldeed, kan de verlenging van deze vergoeding toegekend worden, volgens de modaliteiten zoals vermeld onder punt d).

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van atezolizumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van atezolizumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De vergoeding wordt toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met atezolizumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van atezolizumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.4 Avelumab

Paragraaf 9360000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel avelumab, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt voor een geregistreerde indicatie, i.e. een indicatie die vermeld wordt in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

- behandeling van volwassen rechthebbenden met gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (MCC) (monotherapie)

- de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC) bij volwassenen in combinatie met axitinib

- **de eerstelijnsonderhoudsbehandeling van volwassen rechthebbenden met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) die progressievrij zijn na platina-gebaseerde chemotherapie (monotherapie)**

Deze behandeling is slechts terugbetaald als die goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het dossier.

De gelijktijdige terugbetaling van de farmaceutische specialiteit op basis van het werkzaam bestanddeel avelumab met een andere PD-1-remmer of PD-L1-remmer is nooit toegelaten.

b) De vergoeding kan enkel worden toegestaan indien de betrokken farmaceutische specialiteit wordt voorgeschreven door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling en die erkend is in de medische oncologie of door een arts-specialist verantwoordelijk voor de behandeling met ervaring in het toedienen van middelen tegen kanker binnen de geregistreerde indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

c) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de betrokken farmaceutische specialiteit op basis van avelumab wordt vermeld voor de indicatie waarvoor de vergoeding wordt aangevraagd.

De behandeling moet worden toegediend en eventueel beëindigd in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van avelumab zijn vermeld en de behandeling moet ook worden beëindigd indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

d) De terugbetaling kan worden toegestaan voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het e-Health platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist vermeld onder punt b), die aldus:

- vermeldt voor welke geregistreerde indicatie, vermeld in de SKP, de behandeling met avelumab gebruikt wordt;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt de bewijsstukken met betrekking tot de situatie van de rechthebbende (medisch rapport dat chronologisch de evolutie van de aandoening beschrijft (inclusief de resultaten van de medische beeldvorming en de resultaten van de anatomo-pathologische onderzoeken) en de datum waarop het multidisciplinair oncologisch consult heeft plaats gehad) ter beschikking te houden van de adviserend-arts;

- verklaart dat hij/zij zich ertoe verbindt om mee te werken aan de registratie en het verzamelen van de gecodeerde gegevens betreffende de evolutie van deze rechthebbende behandeld met de farmaceutische specialiteit op basis van avelumab, de dag dat een dergelijk register zal bestaan.

e) De vergoeding wordt toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer hij de betrokken farmaceutische specialiteit verstrekt, beschikt over een bewijs van het elektronisch akkoord.

8.5 Enfortumab-vedotin

Paragraaf 11920000

a) De farmaceutische specialiteit op basis van enfortumab vedotin komt in aanmerking voor vergoeding indien ze wordt toegediend voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die eerder behandeld zijn met een platinum-bevattende chemotherapie en met een PD-1 remmer of PD-L1 remmer.

De rechthebbende moet gelijktijdig aan volgende criteria beantwoorden:

- Volwassen rechthebbende (18 jaar of ouder);

- Lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom dat volgens de behandelende arts niet kan worden verwijderd met het oog op genezing;

- Radiologisch vastgestelde ziekteprogressie nadat de rechthebbende eerder werd behandeld met een platinum-bevattende chemotherapie en met een PD-1 remmer of PD-L1 remmer.

a') Overgangsmaatregel toepasbaar in de eerste 12 maanden na inwerkingtreding van de huidige reglementering: de rechthebbenden die zich bevinden in een medisch noodprogramma voorafgaand aan de inwerkingtreding van de huidige paragraaf, mogen de vergoeding voor het vervolg van hun behandeling krijgen voor zover alle voorwaarden onder punt a) aanwezig waren in het begin van de behandeling in het medisch noodprogramma, en voor zover bij de instelling van de vergoedbare behandeling alle bepalingen zoals onder punten b) tot g) effectief worden gerespecteerd.

b) De vergoeding wordt toegestaan indien de betrokken specialiteit wordt voorgeschreven door een arts specialist in de medische oncologie of in de urologie houder van de officiële bijzondere beroepsbekwaamheid in de oncologie volgens het ministerieel besluit van 22 augustus 2011 tot wijziging van het ministerieel besluit van 26 september 2007 tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van geneesheren-specialisten, houders van de bijzondere beroepstitel in de medische oncologie en van de bijzondere beroepsbekwaamheid in de oncologie, verantwoordelijk voor de behandeling.

c) Deze behandeling wordt slechts vergoed als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC), waarvan het rapport door de arts-specialist vermeld onder punt b) wordt bijgehouden in het medisch dossier en volgens de aanbevelingen zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

d) Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met de aanbevolen posologie die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van enfortumab vedotin wordt vermeld.

e) De behandeling moet worden toegediend in overeenstemming met de modaliteiten die in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de farmaceutische specialiteit op basis van enfortumab vedotin zijn vermeld en de behandeling moet worden beëindigd wanneer er bij de rechthebbende radiografische ziekteprogressie wordt vastgesteld (volgens RECIST versie 1.1) of indien de rechthebbende onaanvaardbare bijwerkingen ondervindt van de behandeling.

f) De vergoeding wordt toegestaan door de adviserend-arts op basis van een elektronisch aanvraag ingediend via het eHealth platform door de geïdentificeerde en geauthentificeerde voorschrijvende arts-specialist vermeld onder punt b), die daardoor gelijktijdig verklaart:

- dat alle voorwaarden van punt a) en c) zijn vervuld bij de betrokken rechthebbende;

- in het medisch dossier te beschikken over de elementen die betrekking hebben op de toestand van de rechthebbende;

- in het medisch dossier te beschikken over het rapport van het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) dat het akkoord voor de behandeling waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vermeldt;

- er zich toe te verbinden om ten behoeve van de adviserend-arts de bewijsstukken ter beschikking te houden die aantonen dat de rechthebbende zich in de geattesteerde situatie bevindt;

- er zich toe te verbinden om de terugbetaalde behandeling te stoppen wanneer er bij de rechthebbende radiografische ziekteprogressie wordt vastgesteld (volgens RECIST versie 1.1), of in geval de rechthebbende een onaanvaardbare bijwerking ondervindt van de behandeling.

g) De vergoeding wordt slechts toegekend als de betrokken ziekenhuisapotheker, vooraleer de specialiteit verstrekt wordt, beschikt over een bewijs van de elektronische goedkeuring bedoeld in f)